

Sinalização local GABAérgica dentro dos gânglios sensori

transmissão nociceptiva Os nervos periféricos transmitem ao sistema nervoso central (SNC) diferentes informações sobre o ambiente do corpo. Uma função importante desses nervos é informar ao cérebro sobre os danos contínuos ou iminentes ao

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

transmissão nociceptiva

Os nervos periféricos transmitem ao sistema nervoso central (SNC) diferentes informações sobre o ambiente do corpo. Uma função importante desses nervos é informar ao cérebro sobre os danos contínuos ou iminentes ao corpo, uma sensação conhecida geralmente como dor. Os nervos periféricos saudáveis conduzem potenciais de ação até as lâminas superficiais da medula espinal na porção dorsal, onde ocorre a primeira transmissão sináptica. Na medula espinal, e subsequentemente nas regiões supraespinais do SNC, os sinais somatossensoriais periféricos são integrados e analisados. Até então, pensava-se que, antes de entrar na medula espinal, as fibras nervosas periféricas não recebiam modulação inibitória nos corpos celulares das fibras nervosas periféricas dentro dos gânglios da raiz

dorsal (GRDS). Contudo, os somas dos neurônios sensoriais podem contribuir para a excitação periférica patológica em algumas condições de dor crônica. Os corpos celulares de neurônios sensoriais (particularmente, os nociceptores) expressam múltiplos receptores para neurotransmissores importantes como

acetilcolina, glutamato e GABA. Mas, ainda não existe uma teoria coerente para explicar porque estes receptores estão presentes em neurônios sensoriais somáticos; não se sabe ao certo quem produz os neurotransmissores que ativam esses receptores; ou mesmo não se sabe o papel fisiológico que a ativação desses receptores pode desempenhar na sinalização sensorial. Portanto, o presente trabalho descreveu uma transmissão GABAérgica local totalmente funcional dentro do DRG. Foi explorado seu papel na transdução nociceptiva aguda e crônica e também seu potencial como alvo terapêutico para o tratamento da dor crônica. Foi identificado que a comunicação GABAérgica local é totalmente funcional entre neurônios do DRG, o que até então se pensava que a integração de sinais nociceptivos seria papel do SNC. Assim, os autores demonstraram que componentes chave da transmissão GABAérgica (receptores GABAA, transportadores e enzima de síntese) são expressos em DRG e são funcionais. Os estímulos despolarizantes induziram a liberação de GABA no DRG, e, por sua vez, a maioria dos neurônios do DRG respondeu ao GABA com redução na excitabilidade. A aplicação local de GABA, agonistas de GABAA e inibidores da recaptação de GABA no DRG, bem como estimulação optogenética de neurônios GABAérgicos nos DRG, em camundongos, produziu forte efeito analgésico. Vale também ressaltar que esse sistema GABAérgico somático/perisomático no DRG é eficaz no alívio da dor não só aguda como também crônica. Assim os dados sugerem que o GABA pode ser produzido por vários subtipos de neurônios presentes nos DRGs. Embora isso forneça uma estrutura para mecanismos integradores, os dados do trabalho apoiam as seguintes conclusões: subpopulações de neurônios presentes nos DRG de grandes, médias e pequeno diâmetro podem liberar GABA após a estimulação e quase todos os neurônios do DRG de pequeno diâmetro podem responder a GABA. O GABA liberado é removido do espaço extracelular por células satélites, e provavelmente por neurônios também. A liberação glial de GABA (talvez não vesicular) também pode contribuir para a sinalização em DRG, particularmente para ajustar os níveis

tônicos de GABA. De particular importância é o fato de que não só o GABA, mas também o inibidor da recaptação de GABA produziram efeito antinociceptivo quando administrados localmente no DRG in vivo. Além disso, os antagonistas dos receptores GABAA, não só exacerbou a dor periférica induzida, mas produziu comportamento não-defensivo indicativo de alterações nociceptivas periféricas, mesmo quando não foram aplicados estímulos dolorosos. Esses resultados sugerem fortemente que existe um sistema endógeno GABAérgico inibitório robusto no DRG. Os mecanismos exatos da transmissão GABAérgica nas fibras aferentes, bem como se ela é realmente restrita para os seus segmentos periféricos ainda não foram elucidados. Embora não se pode excluir completamente uma contribuição dos efeitos pós-sinápticos na medula espinal para o efeito antinociceptivo do GABA

periférico, existem vários argumentos de que essa contribuição é mínima. O corante fluorescente administrado através de cânula no DRG, assim como as drogas que foram administradas na mesma (GABA, bicuculina, NO711) não foram detectados na medula espinal. Não houve efeitos contralaterais de quaisquer drogas administradas no DRG. Assim, acredita-se que a maioria das comunicações GABAérgicas relatadas aqui são somáticas ou perisomáticas. Assim, os DRG podem ser considerados como um filtro ou um "portão" adicional para uma transmissão nociceptiva.

Referência: Du X, Hao H, Yang Y, Huang S, Wang C, Gigout S, Ramli R, Li X, Jaworska E, Edwards I, Deuchars 1, Yanagawa Y, Qi], Guan B, Jaffe DB, Zhang H, Gamper N. Local GABAergic signaling within sensory ganglia controls peripheralnociceptive transmission. J Clin Invest. 2017; 127(5):1741-1756.

Alerta submetido em 06/04/2017 e aceito em 11/04/2017.