

Variações genéticas do receptor P2X7 resultam em variabilidade para dor crônica

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

Pesquisadores de 14 instituições de pesquisa, distribuídas em quatro países, se uniram a fim encontrar fatores genéticos determinantes para uma predisposição a dor crônica. Iniciaram o estudo com uma busca da relação do genoma de 18 grupos de camundongos geneticamente distintos e avaliaram a severidade e a hipersensibilidade tátil após a indução de neuropatia por SNI (Spared Nerve Injury). Este estudo encontrou correlação com variações no gene P2rx7, responsável por codificar o receptor P2X7. Este receptor ionotrópico é ativado principalmente por ATP (trifosfato de adenosina), e leva à abertura de canais iônicos ou à formação de poros de membrana através da ligação com a proteína Panexina-1, permitindo o extravasamento de moléculas com até 900 Da. Este receptor tem sido estudado em processos que levam à ativação do inflamossoma. Com a abertura do seu canal catiônico, ocorre a saída de íons K⁺ resultando na ativação de caspase-1 via inflamossoma (um dos principais responsáveis pela catálise da formação de interleucina-1 β ativa, e que tem papel relacionado a vários tipos de dor). Neste trabalho, Sorge e colaboradores mostram que a função do P2X7R na formação de poro de membrana também tem um papel na dor crônica. Foram encontrados dois alelos contrastantes deste receptor: P451 e L451, onde há uma prolina ou leucina na posição 451, localizado no domínio citoplasmático da cadeia proteica do receptor. A mutação que leva à incorporação do aminoácido prolina no lugar da leucina já havia sido relacionada à deficiência na formação do poro na membrana da célula pela ativação do receptor P2X7.

Estes dados foram confirmados pelos pesquisadores deste trabalho, que associaram esta deficiência a perda de conectividade com a panexina-1. Eles mostraram que cinco de sete grupos geneticamente distintos de camundongos com menor alodinia apresentavam o alelo L451; enquanto que os camundongos P451 tiveram a sensibilidade nociceptiva robustamente afetada pela indução de neuropatia por SNI. Observaram também que essa mutação altera a formação do poro, mas não sua função com o canal de cátions. Os pesquisadores criaram, então, peptídeos fusionando a sequência de aminoácidos 445-455 do P2X7R de ambos os alelos P451 ou L451 com um peptídeo da proteína do domínio de transdução do Vírus da Imunodeficiência Humana chamada TAT, o qual já tinha sido relacionado ao bloqueio a formação de poros por P2X7R. Estas fusões originaram duas moléculas peptídicas intituladas: P451-TAT e L451-TAT. Sorge et al. demonstraram que dos dois peptídeos apenas P451-TAT possui efeito inibidor da formação do poro mediado pelo P2X7R, e mostrou não afetar a atividade do canal catiônico. A administração desta molécula via endovenosa reverte a alodinia mecânica após a indução de neuropatia por SNI em camundongos. Eles também buscaram avaliar, em seres humanos, a participação destas variáveis genéticas na modulação da dor. Em dois estudos de corte com mulheres submetidas à cirurgia de mama (mastectomia) ou com pacientes que sofrem de osteoartrite, os autores mostraram correlação das variantes genéticas que possuem deficiência na formação do poro de membrana por P2X7R com o risco e o tipo de dor nestes pacientes. Os resultados sugerem que, seletivamente, a formação de poros por P2X7R pode ser uma nova estratégia para o tratamento da dor crônica individualizada. Referência: Sorge RE, Trang T, Dorfman R, Smith SB, Beggs S, Ritchie J, Austin JS, Zaykin DV, Meulen HV, Costigan M, Herbert TA, Yarkoni-Abitbul M, Tichauer D, Livneh J, Gershon E, Zheng M, Tan K, John SL, Slade GD, Jordan J, Woolf CJ, Peltz G, Maixner W, Diatchenko L, Seltzer Z, Salter MW, Mogil JS. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity. Nat Med. 2012 Mar 25;18(4):595-9. doi:

10.1038/nm.2710.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/variacoes-geneticas-do-receptor-p2x7-resultam-em-variabilidade-para-dor-cronica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE