

Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de dolor neuropático de origen periférico

Laura Bernal Sánchez, Carolina Roza

Dpto. Biología de Sistemas, Edificio de Medicina Universidad de Alcalá. Carretera Madrid-Barcelona, Km 33,600, 28871. Alcalá de Henares, Madrid, España.

laura.bernal@edu.uah.es, lau.ber91@gmail.com

II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017.
14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.
Sesión

Palabras clave: neuropatía; dolor espontáneo; aferente primaria; canales con compuerta de nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización; ZD7288

Resumen

El dolor neuropático, que resulta de daño directo en el sistema somatosensorial, se caracteriza por ser incapacitante y refractario a tratamientos convencionales. Uno de los síntomas más característicos es la aparición de dolores o sensaciones desagradables de carácter espontáneo. Estudios de microneurografía en pacientes humanos han mostrado que sus fibras nociceptivas (encargadas de la transmisión de dolor) disparan de modo espontáneo; este tipo de actividad no se registra en nervios de pacientes sanos. El bloqueo de esta actividad en aferentes primarias inhibe la sensación de dolor, poniendo de manifiesto la importancia de señales periféricas en el mantenimiento de dolor neuropático. Entre otros, los canales con compuerta de nucleótidos cíclicos activado por hiperpolarización (HCN) han mostrado tener un papel importante en la regulación de la excitabilidad de nociceptores. Se ha observado que tras un daño en un nervio la expresión de estos canales aumenta en el lugar de la lesión. Además, el bloqueo farmacológico de estos canales revierte comportamientos indicativos de dolor (sensibilidad térmica y mecánica) en diferentes modelos animales de dolor neuropático. El principal objetivo de este trabajo fue estudiar el papel de los canales HCN en la excitabilidad de los nociceptores. Para ello, examinamos el efecto del bloqueo específico de canales HCN tiene sobre la actividad espontánea aberrante generada en fibras nociceptivas. En ratones adultos, generamos un modelo de neuropatía periférica que consiste en dañar una rama del nervio safeno (en la cual se formará una estructura denominada neuroma) y dejar el resto de sus ramas intactas con campos periféricos que inervan la piel. Experimentos previos utilizando este modelo mostraron que las fibras que habían sido dañadas desarrollaban actividad espontánea que no es posible observar en situaciones control (ectópica). Además, algunas de las fibras que no habían sido dañadas mostraban también actividad espontánea ectópica, indicando que estas fibras no estaban del todo intactas; por este motivo se denominaron "putativas intactas". Tras 2-4 semanas del daño, se extrae la preparación y se estudia in vitro con una aproximación electrofisiológica extracelular de fibra única. Se registraron fibras con actividad espontánea ectópica que procedían del neuroma (fibras axotomizadas, n=7) o de las ramas intactas en piel (fibras "putativas intactas", n=22). Todas las fibras excepto una de cada grupo disparaban espontáneamente de modo continuo con una frecuencia más o menos regular (frecuencia media 0.36 ± 0.1 Hz); las otras dos fibras disparaban en modo espontáneo en ráfagas (frecuencia intra-ráfaga 1.35 ± 0.65 Hz). La aplicación del compuesto ZD7288 ($10 \mu\text{M}$), que cierra canales HCN, disminuyó significativamente la actividad espontánea en 6/7 (86%) fibras axotomizadas y en 15/22 (68%) fibras "putativas intactas". La reducción media en fibras axotomizadas fue similar a la reducción en fibras "putativas intactas" ($61.45 \pm 7.67\%$ vs. $56.25 \pm 5.49\%$, respectivamente). En aquellas fibras con patrón de disparo en ráfagas, ZD7288 cambió este patrón hacia uno de disparo continuo. Con respecto a la mecanosensibilidad, ZD7288 no tuvo efecto en la actividad mecánica de las fibras en las que se probó (n=4 "putativas intactas"). ZD7288 redujo la actividad espontánea ectópica pero no la actividad evocada, lo que sugiere una contribución importante de los canales HCN en la generación de potenciales ectópicos. Importantes también son los cambios en el patrón de disparo que experimentan algunas fibras en presencia de ZD7288, lo que implicaría un cambio en la codificación de información que llega a nivel central. Todos estos datos sugieren que fármacos que tengan su diana en canales HCN situados a nivel periférico serían adecuados para el tratamiento del dolor espontáneo que experimentan los pacientes con neuropatías periféricas.

Cita: Bernal L, Roza C (2017) Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de dolor neuropático de origen periférico. Actas del II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017. 14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión. Dianas 6 (1): e20170302b03. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e20170302b03. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: ©2017 Bernal L, Roza C.

Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

