

Desenmascarando los mecanismos moleculares de la alodinia mecánica

La alodinia

Según la International Association for the Study of Pain (IASP) la alodinia es “la manifestación de dolor evocado por un estímulo inocuo”, a diferencia de la hiperalgesia que es definida como “la sensación exagerada de dolor frente a un estímulo que normalmente produce dolor”. Expuesto en otro contexto, en el examen físico, la alodinia se presenta como una reducción del umbral del dolor, mientras que la hiperalgesia se presenta como un aumento de la respuesta.

La alodinia puede ser mecánica o térmica y, cuando está presente, es considerada un signo patognomónico del componente neuropático del dolor crónico. Junto a la hiperalgesia y la pérdida sensorial, la alodinia integra y caracteriza el denominado “Perfil Somatosensorial Individual” dentro del fenotipo en diagnóstico del Dolor Neuropático (Baron *et al.* 2017).

Neuralgia postherpética

Son múltiples los cuadros clínicos que pueden manifestarse con alodinia mecánica, pero entre ellos, uno de los más característicos es el caso de la Neuralgia Postherpética (NPH), en donde el paciente refiere un dolor exquisito, acuciante e inclusive discapacitante, con estímulos tan suaves como el del simple roce de la ropa. Reforzando esta realidad clínica, en una muestra de 902 pacientes con dolor neuropático periférico, el fenotipo más común en NPH fue la hiperalgesia mecánica (con la alodinia mecánica como síntoma más pronunciado), seguido de hiperalgesia térmica y pérdida sensitiva (Vollert *et al.* 2017) (ver también Figura 1). Asimismo, la NPH se asocia con dolor intenso, constante y/o paroxístico, lancinante, así como con eventuales cambios autonómicos (Nalamachu & Morley-Forster 2012).

En la actualidad la IASP define la neuralgia post-herpética (ver clasificación CIE 11 4.1.14) como el dolor que persiste por 3-6 meses después de la aparición y/o curación de la erupción cutánea derivada de la infección con el virus herpes zoster. Las ubicaciones más frecuentes son el territorio de inervación de la primera rama del nervio trigémino (oftálmica), los dermatomas torácicos (Scholz *et al.* 2019) o la mucosa genital.

GRUPO DE INTERÉS ESPECIAL EN INVESTIGACIÓN EN DOLOR (GIEID)

Director Pablo R. Brumovsky

Integrantes	Cristian Acosta	María Florencia Coronel	Eduardo Marchevsky	Marcelo J. Villar
	Mariano Asla	Juan Carlos Flores	Tomás Maresca	Patricia Setton
	José Biurrún Manresa	Susana Gonzalez	Miguel Miceli	
	Cecilia Catanesi	Fernando Kasanetz	Cristian Mista	

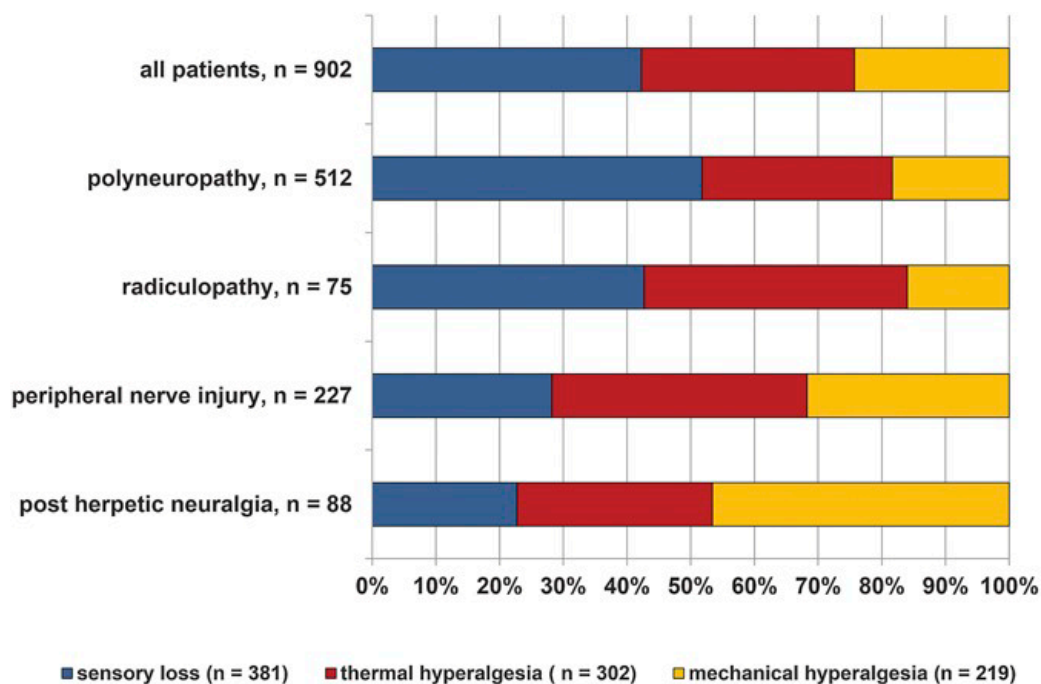


Figura 1. Distribución de los tres tipos principales de alteraciones sensitivas según tipos de etiologías de dolor neuropático. Tomado de: R. Baron et al. Pain 158 (2017) 261–272

Mecanismo fisiopatológico

Durante el proceso de la NPH se observa inflamación del ganglio de la raíz dorsal (GARD), necrosis hemorrágica y muerte neuronal, así como también desmielinización y desaferentación nociceptiva, y sensibilización periférica y central.

La desmielinización, degeneración axonal y formación de brotes axonales anormales observados en la NPH conllevan a la generación de descargas ectópicas de las fibras A β dañadas, las cuales inducirían la descarga espontánea de fibras C y A δ cercanas, con el consecuente dolor espontáneo (Devor 2018; Djouhri *et al.* 2012). Sin embargo, tales eventos contribuyen poco a la generación de alodinia.

Por el contrario, la alodinia es principalmente causada por la pérdida sensitiva en el dermatoma afectado por los fenómenos de desaferentación antes mencionados (Hadley *et al.* 2016; Schlereth *et al.* 2015). Tal desaferentación daría lugar a la reorganización de los campos receptivos a nivel espinal, con un acoplamiento anormal de las fibras aferentes A β con las fibras C en el asta dorsal de la médula espinal, resultando en la activación de fibras C frente al tacto leve (sensibilización central). Conviene señalar aquí que esta respuesta no debe confundirse con la activación por tacto leve de neuronas sensoriales con fibras C de bajo umbral (C-LTM).

Además del fenómeno de sensibilización central, la patología cursa con deterioro considerable de la función de la fibra C nociceptiva cutánea en el área alodínica (Baron & Saguer 1993). Así, el dolor y la sensación de temperatura están profundamente deteriorados, aunque por los fenómenos de sensibilización central los estímulos mecánicos leves causen dolor intenso en estos pacientes (alodinia mecánica dinámica) (Baron 2000).

El componente autonómico de la NPH emergería de la presencia y activación de axones noradrenérgicos simpáticos ubicados alrededor de neuronas A δ en los GARDs, los cuales serían responsables de la inducción de excitabilidad en los mencionados nociceptores y la consecuente generación de alodinia.

Un rol importante es también adscrito al estado inflamatorio del GARD y los trayectos de los nervios afectados, pudiendo facilitar la ocurrencia de alodinia y dolor espontáneo. Este efecto estaría mediado por el factor de necrosis tumoral α y las citoquinas producidas por los macrófagos activados en el proceso de desmielinización asociado a la NPH.

Así, la alodinia es el síntoma por excelencia de la NPH. **Sin embargo, la esencia mecánica, la entidad molecular clave que subyace y/o determina la alodinia y más aún, la simple tarea de detectar un estímulo mecánico, se mantuvo elusiva hasta hace apenas unos pocos años (2010, y con importantes avances en los últimos 3-4 años), con el descubrimiento de las proteínas Piezo que presentamos a continuación en formato de preguntas y respuestas.**

Para comenzar, ¿qué son las proteínas Piezo?

Las proteínas *Piezo* forman una familia de canales iónicos (poros en la membrana plasmática que comunican el interior y el exterior de una célula y que permiten el pasaje de iones) que responden directamente a fuerzas mecánicas. Estos canales iónicos están involucrados en la mecano-transducción celular, es decir, la conversión de fuerzas mecánicas en señales biológicas (Coste *et al.* 2010).

¿Cuál es la importancia de la mecano-transducción celular?

Los organismos vivos estamos expuestos a fuerzas mecánicas tanto externas como internas que debemos sentir para sobrevivir. Así, nuestro sentido del tacto, el dolor mecánico, la propiocepción, la audición y el equilibrio, todos dependen de canales activados mecánicamente. Aparte de estos roles en el sistema sensorial, la mecano-transducción tiene funciones fisiológicas importantes que incluyen la regulación del tono vascular y el flujo sanguíneo, la homeostasis de músculos y hueso, etc.

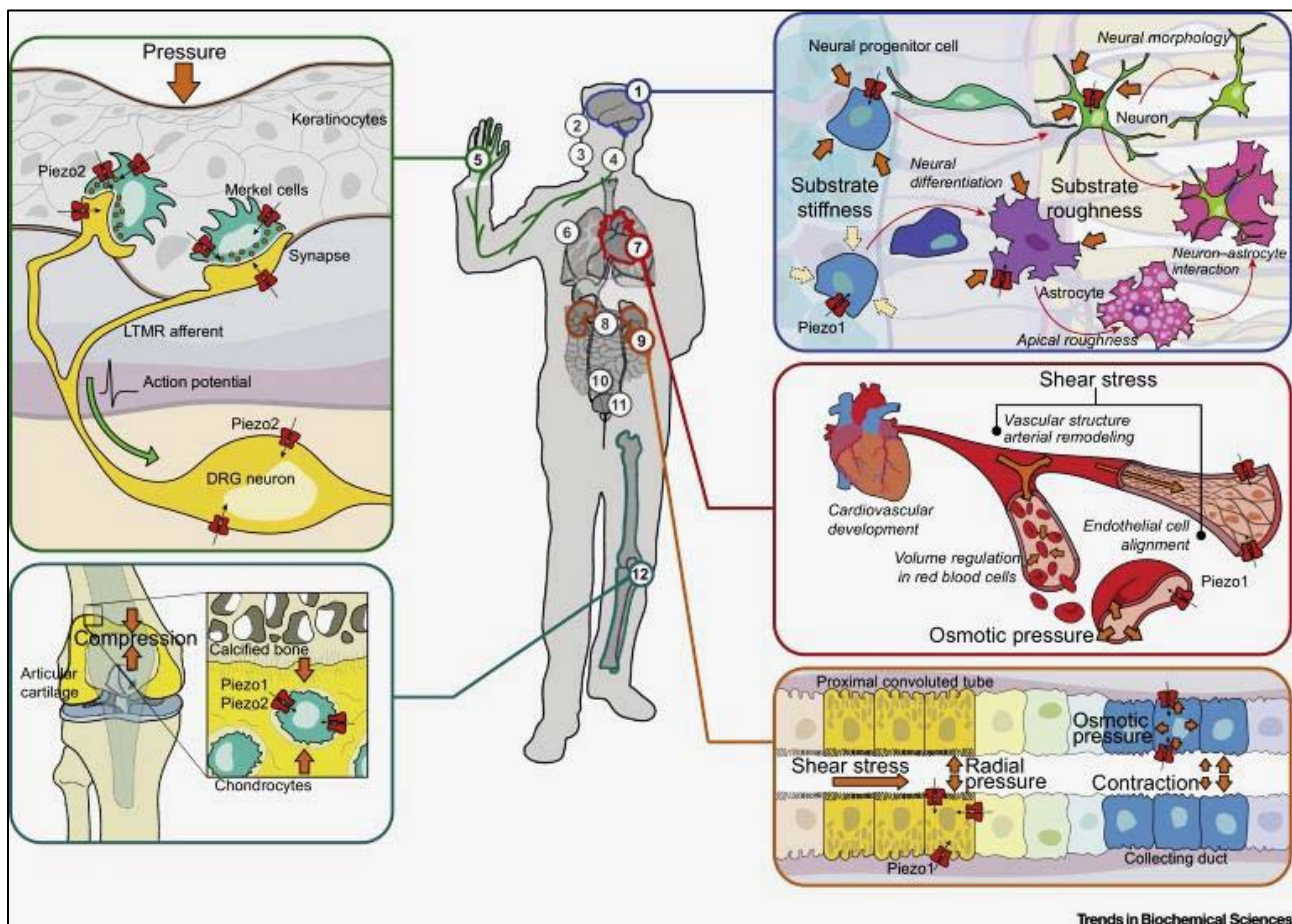


Figura 2: localización celular y roles en diferentes tejidos de los canales receptores Piezo 1 y Piezo 2. Tomado de Wu *et al.*, Trends in Biochemical Sciences, Volume 42, Issue 1, January 2017, Pages 57-71

¿Depende la mecano-transducción exclusivamente de canales iónicos?

No, muchas otras moléculas están involucradas. Sin embargo, los canales mecano-sensibles son especiales porque convierten directamente las fuerzas mecánicas en señales eléctricas en tiempos muy cortos (microsegundos). Esta capacidad está particularmente bien adaptada a la detección de señales muy rápidas, como las de las células sensoriales involucradas en el tacto y la audición.

¿Qué sabemos sobre la genética y las propiedades biofísicas de los *Piezo*?

En humanos, hay 2 genes que codifican para 2 *Piezo*, llamados *Piezo1* y *Piezo2*. Son proteínas que forman complejos triméricos de 900 kDa y que dejan pasar por su poro iones Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} . Así pues, su influencia es despolarizante (esto es, llevan el potencial eléctrico de la membrana hacia valores más positivos) y excitatoria. Son activados por estiramiento o deformaciones de la membrana. El ingreso de Ca^{2+} a las células lleva a la activación de cascadas de señalización dependientes de Ca^{2+} . También se sabe que en la presencia continua de un estímulo, los *Piezo* pueden inactivarse (cerrarse) de manera rápida (en milisegundos) (Chesler *et al.* 2016; Coste *et al.* 2012). Este fenómeno es importante para la adaptación de los mecanoreceptores.

La siguiente es una pregunta clave: ¿están los *Piezo* involucrados en la mecano-sensación?

La respuesta es, sí, lo están. Más específicamente, *Piezo2* se expresa en una sub-población de neuronas somatosensoriales, que son las que median el tacto, la propiocepción y el dolor (ver figura 2). En un primer momento, se demostró que los *Piezo2* tienen un papel fundamental en el tacto fino y la respuesta a estímulos táctiles de baja intensidad y también en la propiocepción (Ranade *et al.* 2014). Esto es, la pérdida de función de estos canales afecta la discriminación táctil tanto en humanos como en roedores. La evidencia experimental inicial también permitió concluir que estos canales no estaban involucrados en dolor inducido mecánicamente (Coste *et al.* 2010). Sin embargo, 3 estudios recientes han re-examinado este punto y realizado hallazgos sorprendentes.

El primero, mostró que *Epac1*, una proteína que incrementa la función de *Piezo2*, es capaz de producir alodinia mecánica en el contexto de dolor neuropático (Eijkelkamp *et al.* 2013).

Otro de los estudios utilizó activación selectiva de neuronas que expresan *Piezo2* (utilizando técnicas ontogenéticas) y demostró que dicha activación conducía a la nocicepción en ratones. En concordancia, ratones que carecían del "canal-receptor" *Piezo2* en neuronas sensoriales caudales no demostraron dolor inducido mecánicamente. Más aun, en estos ratones, se registraron tasas de disparo de acción disminuidas en fibras $\text{A}\delta$ y C en respuesta a estimulación mecánica. En los roedores con una depleción selectiva de *Piezo2* estaban ausentes la alodinia puntual y dinámica usualmente asociada a la administración de capsaicina o daño crónico de nervios periféricos (Murthy *et al.* 2018).

Quizás con algunos resultados opuestos, el último estudio disponible en ratones mostró que la depleción genética de *Piezo2* resultó en una pérdida de la respuesta a tacto suave y dinámico, aunque continuaron respondiendo a un estímulo mecánico doloroso. Por el contrario, el mismo grupo estudió pacientes con una mutación con pérdida de función en *Piezo2*, y observaron que los mismos no desarrollan ni sensibilización ni dolor a nivel cutáneo en presencia de inflamación. Estos hallazgos ratifican que *Piezo2* está involucrado en la mecano-sensación anormal (en la forma de alodinia táctil) asociada a inflamación (Szcot *et al.* 2018).

Otras consideraciones de relevancia clínica

Debemos notar que los *Piezo2* están presentes también en neuronas vagales y espinales que inervan el sistema respiratorio, donde contribuyen a detectar la expansión de las vías aéreas, mediando la insuflación pulmonar inducida por apnea (Nonomura *et al.* 2017) (Figura 2). Se cree que defectos en esta función son responsables de que los ratones mutantes que poseen versiones no funcionales de *Piezo2* sufren de letalidad perinatal. Desafortunadamente, el rol de *Piezo2* en el sistema respiratorio sugiere que una terapia analgésica anti-alodínica basada en bloquear estos canales tiene muchas posibilidades de no ser viable, ya que comprometería seriamente la ventilación pulmonar.

Además, debemos notar que actualmente no hay drogas que sean capaces de modular la función de *Piezo2* de manera selectiva. De interés, hay un agonista selectivo de *Piezo1* llamado Yoda-1, el cual causa pancreatitis (con el siguiente dolor asociado) cuando es aplicado directamente al ducto pancreático. En apariencia, esto se debe a la expresión de *Piezo1* en las células acinares pancreáticas y no en los terminales C-nociceptivos que inervan el órgano (Romac *et al.* 2018).

Conclusiones

En suma, los receptores *Piezo2* emergen como moléculas profundamente involucradas en la mediación de la sensibilización mecánica debida a inflamación y daño neural, lo que sugiere que estos canales-receptores podrían ser un buen blanco terapéutico para estas condiciones. Sin embargo, será necesario identificar pormenorizadamente todos los sitios de expresión de este importante receptor, y diseñar drogas que actúen específicamente en aquellas neuronas que medien la sensación alodínica, sin comprometer otras áreas de injerencia que pudieran ser causa de efectos adversos indeseables.

Dr. Cristian Acosta

Investigador Adjunto – CONICET
Instituto de Histología y Embriología
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Dr. Eduardo Marchevsky

Médico Clínico
Experto en Medicina del Dolor de la UNLP
Coordinador del GIEDN-AAED
Ex-Presidente de la AAED (2010-11)

Bibliografía

- Baron, R. (2000) Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* **16**, S12-20.
- Baron, R., Maier, C., Attal, N. et al. (2017) Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* **158**, 261-272.
- Baron, R. and Saguer, M. (1993) Postherpetic neuralgia. Are C-nociceptors involved in signalling and maintenance of tactile allodynia? *Brain* **116 (Pt 6)**, 1477-1496.
- Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T. J., Ranade, S., Petrus, M. J., Dubin, A. E. and Patapoutian, A. (2010) Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* **330**, 55-60.
- Coste, B., Xiao, B., Santos, J. S. et al. (2012) Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature* **483**, 176-181.
- Chesler, A. T., Szczot, M., Bharucha-Goebel, D. et al. (2016) The Role of PIEZO2 in Human Mechanosensation. *N Engl J Med* **375**, 1355-1364.
- Devor, M. (2018) Rethinking the causes of pain in herpes zoster and postherpetic neuralgia: the ectopic pacemaker hypothesis. *Pain Rep* **3**, e702.
- Djoughri, L., Fang, X., Koutsikou, S. and Lawson, S. N. (2012) Partial nerve injury induces electrophysiological changes in conducting (uninjured) nociceptive and nonnociceptive DRG neurons: Possible relationships to aspects of peripheral neuropathic pain and paresthesias. *Pain* **153**, 1824-1836.
- Eijkelkamp, N., Linley, J. E., Torres, J. M. et al. (2013) A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia. *Nat Commun* **4**, 1682.
- Hadley, G. R., Gayle, J. A., Ripoll, J., Jones, M. R., Argoff, C. E., Kaye, R. J. and Kaye, A. D. (2016) Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Curr Pain Headache Rep* **20**, 17.
- Murthy, S. E., Loud, M. C., Daou, I. et al. (2018) The mechanosensitive ion channel Piezo2 mediates sensitivity to mechanical pain in mice. *Sci Transl Med* **10**.
- Nalamachu, S. and Morley-Forster, P. (2012) Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* **29**, 863-869.
- Nonomura, K., Woo, S. H., Chang, R. B., Gillich, A., Qiu, Z., Francisco, A. G., Ranade, S. S., Liberles, S. D. and Patapoutian, A. (2017) Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. *Nature* **541**, 176-181.
- Ranade, S. S., Woo, S. H., Dubin, A. E. et al. (2014) Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* **516**, 121-125.
- Romac, J. M., Shahid, R. A., Swain, S. M., Vigna, S. R. and Liddle, R. A. (2018) Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. *Nat Commun* **9**, 1715.
- Schlereth, T., Heiland, A., Breimhorst, M., Fehrer, M., Kern, U., Magerl, W. and Birklein, F. (2015) Association between pain, central sensitization and anxiety in postherpetic neuralgia. *Eur J Pain* **19**, 193-201.
- Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N. et al. (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* **160**, 53-59.
- Szczot, M., Liljencrantz, J., Ghitani, N. et al. (2018) PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans. *Sci Transl Med* **10**.
- Vollert, J., Maier, C., Attal, N. et al. (2017) Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain* **158**, 1446-1455.