



Nuestra amiga la grasa *Our friend fat*

C. Goicoechea García

Catedrática de Farmacología. Ciencias Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón, Madrid, España

Que los lípidos juegan un papel fundamental en la estructura de la membrana celular lo aprendemos ya desde el colegio. Que son los principales (o casi) segundos mensajeros celulares, implicados en numerosas rutas de señalización, lo sabemos al llegar al grado (algunos de ustedes, a la licenciatura...). Mucho más recientemente entraron en nuestras vidas las "balsas de lípidos" (o *rafts*, en inglés), unas regiones especializadas, enriquecidas en fosfolípidos y proteínas, que desempeñan un papel crucial en la segregación y concentración de proteínas específicas involucradas en múltiples funciones fisiológicas, incluida, sí, la nocicepción.

Pues últimamente parece que la grasa, los lípidos y su familia, están de moda en el mundo de la nocicepción. Se publican numerosos trabajos que estudian no solo aspectos fisiopatológicos (mención especial a este artículo de un grupo de la Universidad de Alcalá de Henares, de Madrid, valorando su potencial como marcadores biológicos [1]) sino también ya como herramientas farmacológicas para distintos tipos de dolor.

Hace unos 5 años se evidenció la relación entre la adiponectina y la respuesta inflamatoria y nociceptiva. Animales KO para adiponectina (es decir, ratones que carecían de esta sustancia que fabrican los adipocitos) mostraban unos niveles de hipersensibilidad térmica mayores que sus controles, con niveles normales de adiponectina [2]. Concluían estos investigadores que la adiponectina inhibía la actividad de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, pero también la de la microglía espinal, sugiriendo un papel como diana farmacológica en dolor neuropático.

El grupo de Fang y cols. presenta en el último número de *Mediators of Inflammation* [3] unos resultados con un análogo de adiponectina que son ciertamente interesantes. Al tratarse de una hormona, la disponibilidad farmacológica de la adiponectina es limitada, lo que llevó a estos investigadores a emplear un análogo (AdipoRon) y estudiar su efecto en concreto sobre la actividad microglial en un modelo de dolor neuropático por ligadura del nervio ciático. Tras confirmar que

efectivamente AdipoRon disminuía la alodinia mecánica, comprobaron que, además, disminuía el número de células microgliales y la cantidad de TNF. Los investigadores proponen que el efecto de AdipoRon se debe, al menos en parte, a su capacidad para regular el proceso de polarización de la microglía, limitando el paso del estado antiinflamatorio al proinflamatorio. Aunque, una vez más, los autores se "olvidan" de incluir a hembras en sus estudios, lo que limita la aplicabilidad clínica de sus resultados, este trabajo abre la puerta a profundizar en un posible uso terapéutico de estos análogos de adiponectina para el abordaje del dolor neuropático.

El otro trabajo que me gustaría presentarles [4] busca identificar la utilidad farmacológica de la lipoxinaA4 (LXA4) en el dolor inflamatorio. LXA4 se sintetiza a partir del ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado que forma parte de las membranas celulares. Se genera a través de la vía metabólica de la lipoxigenasa y, a diferencia de otros eicosanoides proinflamatorios, como las prostaglandinas y los leucotrienos, actúa como un mediador antiinflamatorio y favorece la resolución de la inflamación. Aunque el estudio va dirigido a relacionar la inflamación producida por el titanio de las prótesis con el uso de la LXA4, sus resultados podrían ser extrapolables a otras situaciones de dolor inflamatorio. El primer resultado relevante es que su efecto antiinflamatorio resultó ser dosis-dependiente, lo que siempre es una buena noticia para un posible uso clínico. El efecto antihiperálgico (tanto mecánico como térmico) se vio acompañado de una disminución en el reclutamiento de leucocitos, la producción de citocinas y la activación de NF-κB en macrófagos. Un resultado muy interesante (por una posible extrapolación a otros tipos de dolor) es la coexpresión del receptor de LXA4 (ALX/FPR2) y del receptor TRPV1 en neuronas sensoriales nociceptivas, y que LXA4 fue capaz de disminuir respuesta neuronal. Un resultado similar se obtuvo con respecto al receptor TRPA1. Además, y muy relevante desde el punto de vista clínico, es el dato de que LXA4 no provocó ningún daño ni a nivel renal ni hepático.

Estos son solo dos de los numerosos artículos que están apareciendo recientemente valorando la posibilidad de modular farmacológicamente la nocicepción y el dolor, actuando sobre la función lipídica, muy relacionada con la regulación pro/anti-inflamación celular.

Tal vez ha llegado el momento de mirar a la grasa con otros ojos... Al menos desde el punto de vista de la nocicepción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cisneros E, Martínez-Padilla A, Cardenas C, Márquez J, Ortega de Mues A, Roza C. Identification of Potential Visceral Pain Biomarkers in Colon Exudates from Mice with Experimental Colitis: An Exploratory In Vitro Study. *J Pain*. 2023;24(5):874-87. DOI: 10.1016/j.jpain.2023.01.001.
2. Sun L, Li H, Tai LW, Gu P, Cheung CW. Adiponectin regulates thermal nociception in a mouse model of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1356-67. DOI: 10.1016/j.bja.2018.01.016.
3. Fang Q, Li J, Wang Y, Liu X, Shi Y, Chen J, et al. AdipoRon Engages Microglia to Antinociception through the AdipoR1/AMPK Pathway in SNI Mice. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:7661791. DOI: 10.1155/2023/7661791.
4. Saraiva-Santos T, Zaninelli TH, Manchope MF, Andrade KC, Ferraz CR, Bertozzi MM, et al. Therapeutic activity of lipoxin A4 in TiO2-induced arthritis in mice: NF- κ B and Nrf2 in synovial fluid leukocytes and neuronal TRPV1 mechanisms. *Front Immunol*. 2023;14:949407. DOI: 10.3389/fimmu.2023.949407.