



El dolor espontáneo es muy “simpático”

Spontaneous pain is very “sympathetic”

E. J. Cobos del Moral

Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica). Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad de Granada. Grupo de Trabajo en Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor. Granada, España

En los últimos años ha habido un gran avance en nuestra comprensión de cómo las neuronas periféricas son capaces de codificar los estímulos sensoriales. Prueba de ello ha sido la concesión del premio Nobel de Fisiología y Medicina a David Julius (University of California, San Francisco) y Ardem Patapoutian (Scripps Research, San Diego), por el descubrimiento de los canales TRPV1 y PIEZO, los cuales codifican para el calor doloroso y los estímulos táctiles, respectivamente [1,2]. Estos y otros muchos descubrimientos, fruto en su gran mayoría de una intensa investigación preclínica, han contribuido a que tengamos un conocimiento relativamente profundo (aunque seguro que incompleto) no solo de cómo se codifican estos estímulos en una situación normal, sino también en las situaciones de sensibilización del sistema somatosensorial que conducen a la hipersensibilidad sensorial (alodinia e hiperalgesia).

Los mecanismos de generación del dolor espontáneo (entendido este como aquel que ocurre sin una estimulación sensorial aparente) [3] son mucho más inciertos, en particular por las limitaciones técnicas existentes para su estudio. Esto es importante, puesto que el dolor espontáneo no solo es una de las quejas principales de los pacientes con dolor neuropático, sino que está presente en la mayoría de estos, mientras que la alodinia y la hiperalgesia están presentes en un porcentaje más pequeño [4]. El grupo de Xinzhong Dong (Johns Hopkins University School of Medicine) ha desarrollado una técnica de imagen capaz de monitorizar simultáneamente la actividad de más de 1600 neuronas de un ganglio de la raíz dorsal (DRG, de sus siglas en inglés) intacto en ratones vivos [5]. Para la realización de esta técnica es necesario el uso de ratones muy particulares, que han sido modificados genéticamente para que expresen GCaMP6s en las neuronas ganglionares. Este GCaMP6s es un indicador de calcio codificado genéticamente, o dicho en otras palabras, es una proteína que al unirse al Ca^{2+} del interior neuronal emite una señal fluorescente. De esta manera, a través de las oscilaciones en el Ca^{2+} intracelular se puede

monitorizar en el microscopio la activación neuronal *in vivo*. En un nuevo trabajo del grupo del Prof. Dong, publicado en la revista *Neuron* en enero de este año [6], estos investigadores realizaron un seguimiento de la activación de las neuronas del DRG de animales con dolor neuropático, y encontraron que algunas neuronas mostraban incrementos del Ca^{2+} intracelular sin necesidad de ser sometidas a ninguna estimulación. Es decir, había algunas neuronas sensoriales que disparaban potenciales de acción de manera espontánea. Lo interesante de este estudio no es solo demostrar que hay ciertas neuronas del DRG que muestran actividad ectópica, lo cual ya se conocía por muchos estudios previos, incluso algunos de los años 70 [7]. Lo novedoso de este estudio (entre otras cosas) es la observación de que las neuronas con esta actividad espontánea se agrupan en racimos que, en ocasiones, abarcan decenas de neuronas adyacentes. Además, estos grupos neuronales disparan de manera absolutamente ordenada, con un sincronismo notable.

Curiosamente, los grupos neuronales con esta actividad ectópica tan ordenada no están distribuidos de manera azarosa en el DRG, ya que se encuentran en los extremos del mismo. Se conoce por estudios previos que tras un daño nervioso se producen ramificaciones simpáticas posganglionares hacia el DRG, y precisamente hacia esas localizaciones [8]. De hecho, Dong y cols. muestran que el bloqueo simpático, mediante métodos quirúrgicos o químicos, es capaz de eliminar completamente la activación ectópica de esos grupos de neuronas. Además, en este trabajo se muestra que bloqueando la acción de la noradrenalina (el neurotransmisor de las neuronas simpáticas posganglionares) mediante el antagonista α_1 doxazosina o el β -bloqueante propanolol (ambos tratamientos antihipertensivos ampliamente conocidos) disminuyen tanto los disparos ectópicos de los grupos neuronales mencionados anteriormente como las conductas de dolor espontáneo en animales de experimentación. Es interesante destacar que hay algunos estudios clínicos que indican que el pro-

panolol puede tener propiedades analgésicas, al menos en ciertos tipos de dolor [9]. Esto no quiere decir que el dolor neuropático deba tratarse necesariamente con bloqueantes adrenérgicos, pero es interesante ver que este aspecto tan particular del dolor neuropático pueda ser modulable farmacológicamente de manera racional en animales de experimentación.

Por último, es interesante destacar que el sincronismo en el disparo neuronal en el DRG podría recordar a la excitación sincrónica que ocurre en los focos epileptógenos [10], como si se tratara de un "ataque epileptico" de algunas neuronas sensoriales. En conexión con esta idea, cabe mencionar que una buena parte del repertorio farmacológico para el tratamiento del dolor neuropático consiste en fármacos antiepilépticos con diversos mecanismos de acción, incluyendo (entre otros) a los gabapentinoides, carbamazepina, lamotrigina, valproato o levetiracetam [11]. Por lo tanto, es posible que estos fármacos pudieran afectar a los mecanismos de las respuestas sincrónicas neuronales de manera más global y no únicamente a nivel cerebral, sino también (quizás) en el DRG. El estudio de la respuesta a fármacos antineuropáticos (en uso clínico y en desarrollo) de la activación sincrónica de las neuronas del DRG de animales con una neuropatía dolorosa, podría ayudar a impulsar la generación de nuevos fármacos antineuropáticos más eficaces en el dolor espontáneo.

En resumen, este trabajo de investigación preclínica sienta las bases celulares de una de las facetas más preocupantes del dolor neuropático: el dolor espontáneo. Es muy posible que el estudio en profundidad de la respuesta a fármacos de la actividad neuronal en el DRG pueda favorecer el desarrollo de nuevas terapias más activas en el dolor espontáneo, y por lo tanto que mejoren el manejo farmacológico de los pacientes con dolor neuropático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389(6653):816-24. DOI: 10.1038/39807.
2. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010;330(6000):55-60. DOI: 10.1126/science.1193270.
3. Bennett GJ. What is spontaneous pain and who has it? *J Pain*. 2012;13(10):921-9. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.05.008.
4. Mogil JS. The etiology and symptomatology of spontaneous pain. *J Pain*. 2012;13(10):932-3; discussion 934-5. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.07.006.
5. Kim YS, Anderson M, Park K, Zheng Q, Agarwal A, Gong C, et al. Coupled Activation of Primary Sensory Neurons Contributes to Chronic Pain. *Neuron*. 2016;91(5):1085-96. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.07.044.
6. Zheng Q, Xie W, Lückemeyer DD, Lay M, Wang XW, Dong X, et al. Synchronized cluster firing, a distinct form of sensory neuron activation, drives spontaneous pain. *Neuron*. 2022;110(2):209-220.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.10.019.
7. Kirk EJ. Impulses in dorsal spinal nerve rootlets in cats and rabbits arising from dorsal root ganglia isolated from the periphery. *J Comp Neurol*. 1974;155(2):165-75. DOI: 10.1002/cne.901550203.
8. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*. 1993;363(6429):543-6. DOI: 10.1038/363543a0.
9. Light KC, Bragdon EE, Grewen KM, Brownley KA, Girdler SS, Maixner W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J Pain*. 2009;10(5):542-52. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.12.006.
10. Jiruska P, de Curtis M, Jefferys JG, Schevon CA, Schiff SJ, Schindler K. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. *J Physiol*. 2013;591(4):787-97. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.239590.
11. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11):CD010567.