



PAPEL DE LOS NOCICEPTORES C Y DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS EN EL DOLOR POSTOPERATORIO EN EL RATÓN

M. Robles-Funes, M. Santos-Caballero, M. Abduljabbar Hasoun, M.A. Huerta, R. González-Cano, E.J. Cobos

Departamento de Farmacología e Instituto de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.



Introducción: Más de la mitad de los pacientes postquirúrgicos sufren dolor en el periodo postoperatorio inmediato, a pesar del tratamiento analgésico. Se desconoce cuáles son los nociceptores más relevantes y cómo ocurre la participación de las células inmunitarias en este tipo de dolor. Dado que la laparotomía es el primer paso de las cirugías abdominales, estudiar el dolor inducido por este procedimiento en ratones podría ayudar a su comprensión.

Métodos: Los experimentos se realizaron en ratones hembra CD-1. La laparotomía consistió en una incisión horizontal de 1.5 cm, en la piel y el músculo. Se estudió el reclutamiento de células inmunitarias al lugar de la lesión utilizando citometría de flujo FACS. Se analizaron las poblaciones neuronales que inervan la pared abdominal mediante la técnica de inmunohistoquímica. Los fármacos se administraron por vía subcutánea 2.5 horas después de la cirugía, mientras que el anticuerpo anti-Ly6G o el isotipo fueron inyectados intraperitonealmente 24 horas antes de dicho procedimiento. Se evaluó el papel de las células inmunitarias y el efecto de los fármacos sobre tres facetas del dolor postoperatorio: *alodinia táctil en abdomen*, empleando el test de von Frey en una zona cercana (2 mm) a la lesión, *dolor en reposo*, analizando las expresiones faciales de los ratones mediante inteligencia artificial, y el *dolor inducido por el movimiento* evaluando la actividad exploratoria de los animales.

Referencias: Rose J, Weiser TG, Hider P et al. Lancet Glob Health. 2015; 27(3 Suppl 2):S13-20.

Ruiz-Cantero MC, González-Cano R, Tejada MA et al. Pharmacol Res. 2021; 163:105339

Agradecimientos: Junta de Andalucía (CTS-109), Agencia Estatal de Investigación (10.13039/501100011033;PID2019-108691RB-I00) y contrato FPI (PRE2020-096203).

Contacto: mariarobles@correo.ugr.es

PAPEL DE CÉLULAS INMUNITARIAS EN EL DOLOR POSTOPERATORIO

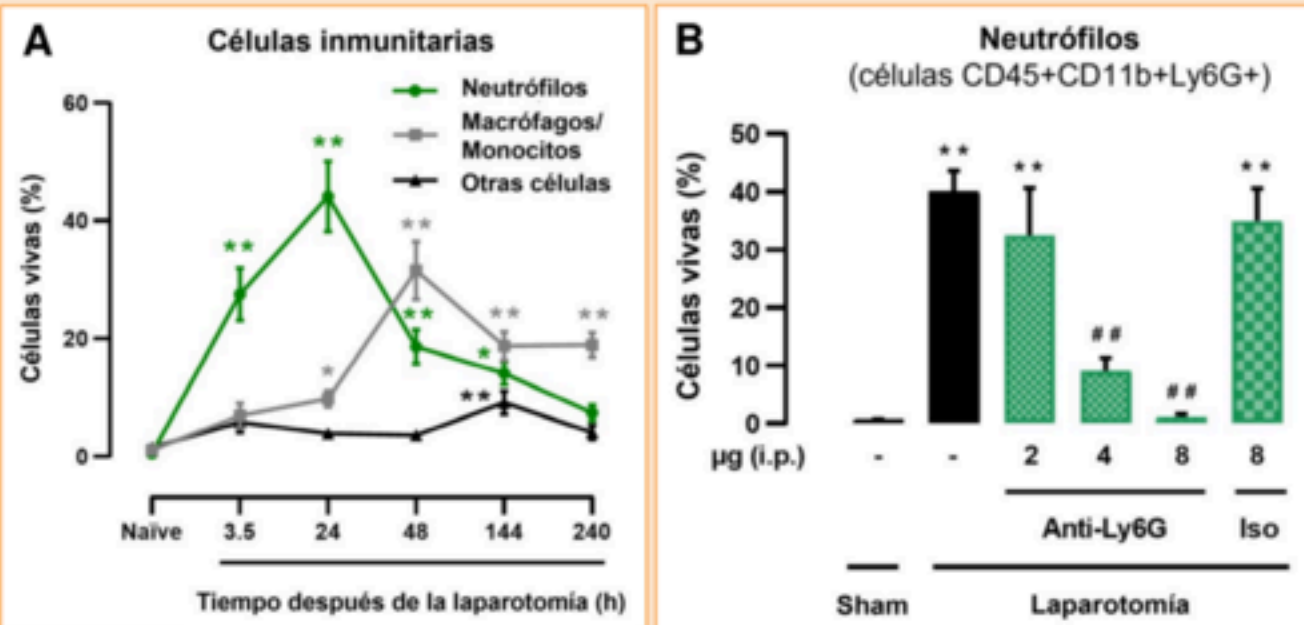


Figura 1. Estudio del reclutamiento de las células inmunitarias. (A) Curso temporal de la cuantificación de neutrófilos, macrófagos/monocitos y otras células hematopoyéticas (CD45+) con respecto al número de células vivas en muestras de la pared abdominal de ratones naïve y ratones laparotomizados. (B) Cuantificación del número de neutrófilos con respecto al número de células vivas en muestras de ratones laparotomizados tratados con suero fisiológico, anti-Ly6G o isotipo inactivo (control), 3.5 horas después de la cirugía. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en animales control (naïve o sham) y en los otros grupos experimentales (**p<0.01); entre los valores de animales laparotomizados tratados con salino (barra negra) o con anti-Ly6G (## p < 0.01) (ANOVA de una vía seguido de test de Student–Newman–Keuls).

LOS NEUTRÓFILOS SON LA POBLACIÓN DE CÉLULAS INMUNITARIAS PREDOMINANTE EN EL PERIODO POSTOPERATORIO INMEDIATO (3.5 h). EL TRATAMIENTO CON EL ANTICUERPO ANTI-LY6G (8 µg) INHIBE COMPLETAMENTE EL RECLUTAMIENTO DE NEUTRÓFILOS

EFFECTO DE LA DEPLECIÓN DE NEUTRÓFILOS SOBRE LAS FACETAS DEL DOLOR POSTOPERATORIO

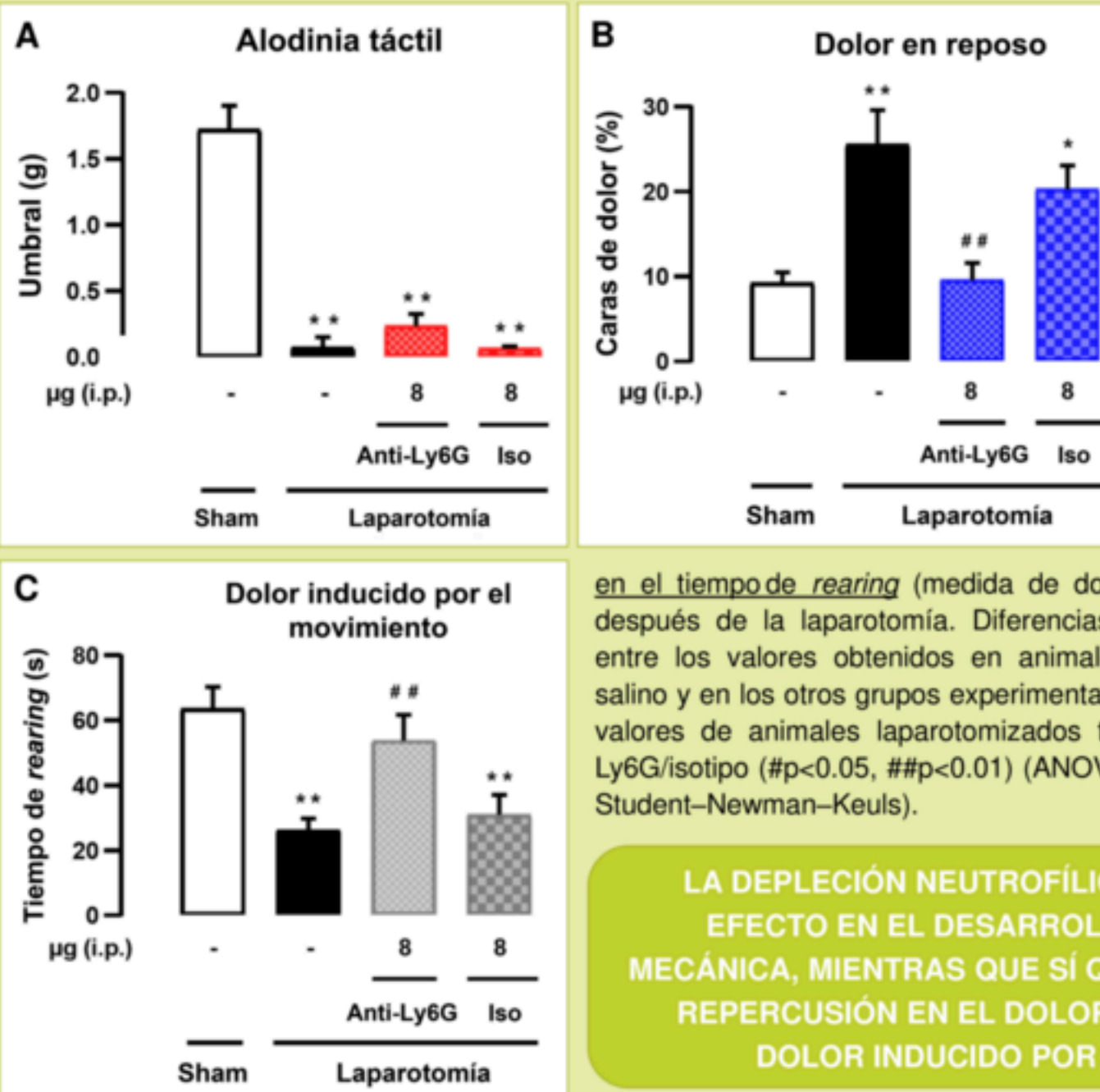


Figura 2. Efecto de la depleción de neutrófilos sobre las facetas del dolor postoperatorio.

Efectos de la administración intraperitoneal de suero salino, anti-Ly6G o isotipo (control) sobre (A) la alodinia táctil (disminución del umbral mecánico del área abdominal), (B) la presencia de expresiones faciales de dolor (señal de dolor en reposo) y (C) la disminución

en el tiempo de rearing (medida de dolor inducido por el movimiento) después de la laparotomía. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en animales control (sham) tratados con salino y en los otros grupos experimentales (*p<0.05, **p<0.01); entre los valores de animales laparotomizados tratados con salino o con anti-Ly6G/isotipo (#p<0.05, ##p<0.01) (ANOVA de una vía seguido de test de Student–Newman–Keuls).

LA DEPLECIÓN NEUTROFÍLICA NO TIENE NINGÚN EFECTO EN EL DESARROLLO DE LA ALODINIA MECÁNICA, MIENTRAS QUE SÍ QUE TIENE UNA NOTABLE REPERCUSIÓN EN EL DOLOR EN REPOSO Y EN EL DOLOR INDUCIDO POR EL MOVIMIENTO

PAPEL DE LOS NOCICEPTORES C EN EL DOLOR POSTOPERATORIO: TRATAMIENTO CON OLCEGEPANT Y GEFAPIXANT

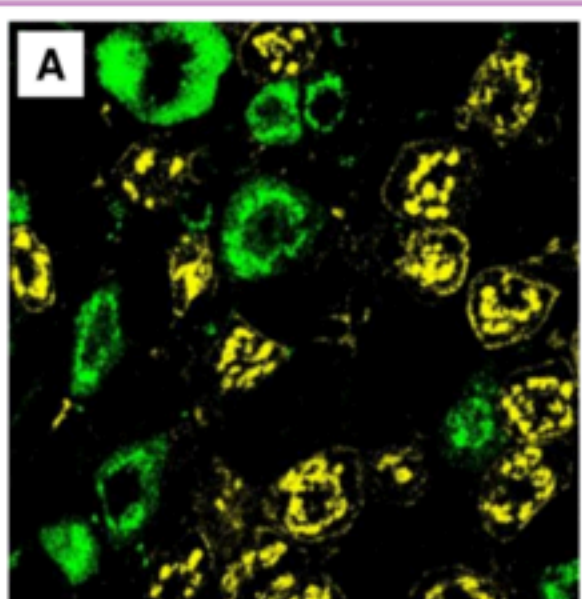


Figura 3. Papel de los nociceptores C en las diferentes facetas del dolor postoperatorio

(A) Marcaje triple de NeuN (magenta), CGRP (verde) e isolectina B4 (IB4, amarillo) en el ganglio de la raíz dorsal T12 (DRG). La barra de escala es de 50 µm.

(B-C) Los resultados representan los efectos de la administración subcutánea de ibuprofeno (analgésico estándar), gefapixant (antagonista del receptor P2X3), olcegepant (antagonista del receptor de CGRP) o su solvente (suero salino) sobre (B) la alodinia táctil (C) la presencia de expresiones faciales de dolor y (D) la disminución en el tiempo de rearing. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en animales control (sham) tratados con salino y en los otros grupos experimentales (*p<0.05, **p<0.01); entre los valores de animales laparotomizados tratados con salino o alguno de los fármacos (#p<0.05, ##p<0.01) (ANOVA de una vía seguido de test de Student–Newman–Keuls).

EN LOS GANGLIOS QUE INERVAN LA PARED ABDOMINAL EXISTEN NOCICEPTORES PEPTIDÉRGICOS (CGRP+) Y NO PEPTIDÉRGICOS (IB4+). EL GEFAPIXANT INHIBE LA ALODINIA MECÁNICA Y EL DOLOR EN REPOSO DE MANERA DOSIS DEPENDIENTE, SIN ALTERAR EL DOLOR EN MOVIMIENTO. EL OLCEGEPANT ÚNICAMENTE DISMINUYE DE MANERA DOSIS DEPENDIENTE LA ALODINIA MECÁNICA.

