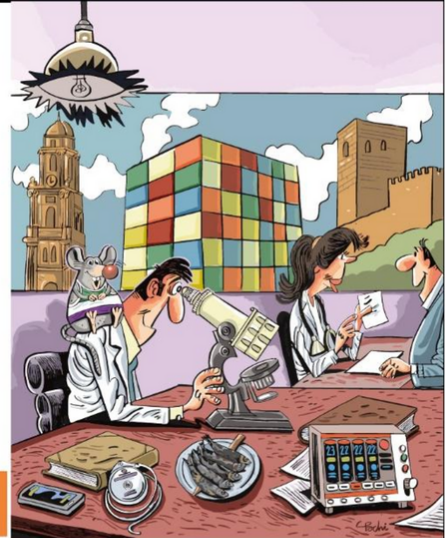




MODULACIÓN DE LA ALODINIA TÁCTIL INDUCIDA POR CAPSAICINA Y POR UNA INCISIÓN QUIRÚRGICA MEDIANTE LA SINERGIA ENTRE EL ANTAGONISMO SIGMA-1 Y LA INHIBICIÓN DE LA EPÓXIDO HIDROLASA SOLUBLE



¹ M. Robles-Funes, ² M.C. Ruiz-Cantero, ¹ M. Santos-Caballero, ² E. Pujol, ¹ J.M. Entrena, ² S. Vázquez, ¹ E.J. Cobos

¹ Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada.

² Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, Universidad de Barcelona



Introducción: La alodinia táctil forma parte de la hipersensibilidad sensorial, característica de varias circunstancias clínicamente relevantes, como el dolor postoperatorio. Tanto los antagonistas del receptor sigma-1 (S1R) como los inhibidores de la enzima epóxido hidrolasa soluble (sEH) son herramientas prometedoras para el tratamiento del dolor, aunque se desconocen los efectos de su asociación. El **objetivo** fue estudiar los efectos de la inhibición simultánea del S1R y de la sEH.

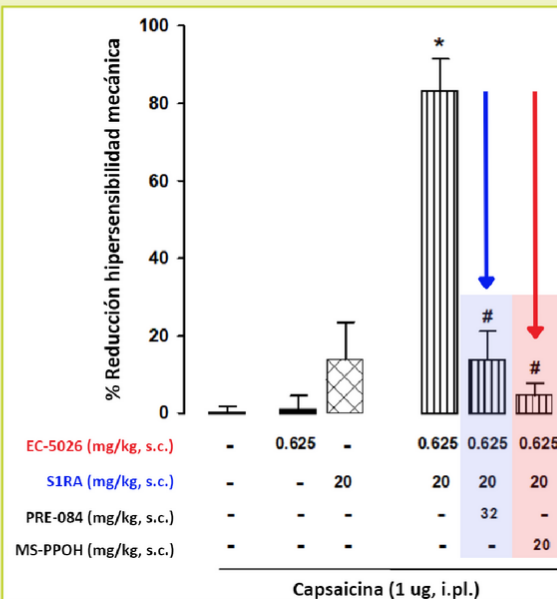
Métodos: Se utilizaron ratones hembra CD-1 y los fármacos se administraron subcutáneamente. La capsaicina (0.05 µg/µL) se inyectó intraplantarmente en la pata trasera derecha, cerca del talón del ratón. La laparotomía consistió en una incisión horizontal de 1.5 cm en la piel y el músculo del área abdominal inferior. La evaluación de la alodinia táctil inducida por capsaicina se llevó a cabo 15 minutos tras la administración de capsaicina o solución salina (45 min tras fármaco), mediante la aplicación de una estimulación puntiforme de 0.5 g en la pata. Para la evaluación de la alodinia táctil inducida por laparotomía se determinó el umbral mecánico, 3.5 horas tras la cirugía (1 h tras fármaco), mediante la aplicación de filamentos de von Frey calibrados (0.02-2 g) en la zona abdominal.

Agradecimientos: Proyectos PID2019-108691RB-I00 y PID2023-150747OB-I00 financiados por MICIU/AEI /10.13039/501100011033 y por FEDER, UE, Junta de Andalucía (CTS-109), Fundación La Caixa (Caixa Research Consolidate 2022-CC22-10176). Becas FPU 23/0328 (M. Robles-Funes) y PRE2020-096203 (M. Santos-Caballero).

ALODINIA TÁCTIL INDUCIDA POR CAPSAICINA

Efecto de la administración del antagonista del S1R, S1RA, y el inhibidor de la sEH, EC-5026, sobre la alodinia táctil inducida por capsaicina.

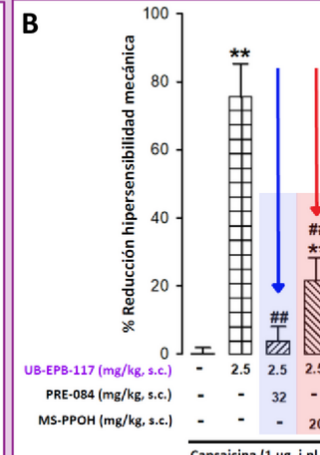
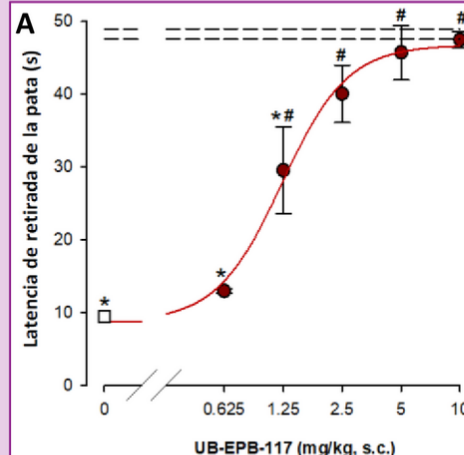
Se representa el % reducción de la alodinia táctil tras la administración de una dosis baja de S1RA (20 mg/kg, s.c.) y de EC-5026 (0.625 mg/kg, s.c.), ya sea de manera individual o combinados. También se muestra la reversión del efecto de la asociación mediante PRE-084 (agonista del S1R) (32 mg/kg, s.c.) o MS-PPOH (inhibidor del CYP450) (20 mg/kg, s.c.). Diferencias estadísticamente significativas entre los ratones tratados con S1RA y EC-5026, y aquellos tratados con cada fármaco individual o solvente (*p<0.05); entre los ratones tratados con la asociación de fármacos, y aquellos tratados con la asociación más PRE-084 o MS-PPOH (#p<0.05) (ANOVA de una vía seguido de test de Bonferroni).



LA ASOCIACIÓN DE DOSIS BAJAS DE LOS CANDIDATOS CLÍNICOS S1RA Y EC5026 TIENE UN EFECTO SINÉRGICO ROBUSTO (Ambos mecanismos son necesarios para efecto antialodínico)

Efecto de administración del EPB-117 en la alodinia táctil inducida por capsaicina.

(A) Curva dosis-respuesta de los efectos inducidos por el EPB-117. Se muestra el efecto de la administración de EPB-117 (0.625-10 mg/kg, s.c.) o su solvente (cuadrado blanco, dosis 0) sobre la latencia de retirada de la pata tras la administración de capsaicina.



(B) Efecto del EPB-117 (2.5 mg/kg, s.c.), solo o combinado con PRE-084 (32 mg/kg, s.c.) o con MS-PPOH (20 mg/kg, s.c.), sobre la latencia de retirada de la pata en ratones tratados con capsaicina.

Diferencias estadísticamente significativas: (A) *p<0.05 entre ratones no sensibilizados (líneas discontinuas) y los demás grupos experimentales; #p<0.05 entre ratones tratados con capsaicina e inyectados con EPB-117 o su solvente; (B) *p<0.05 entre ratones tratados con capsaicina e inyectados con EPB-117 o su solvente (primera barra); #p<0.05 entre ratones tratados con EPB-117 solo o en combinación con PRE-084 o MS-PPOH (ANOVA de una vía seguido de test de Bonferroni).

ALODINIA TÁCTIL INDUCIDA POR UNA LAPAROTOMÍA

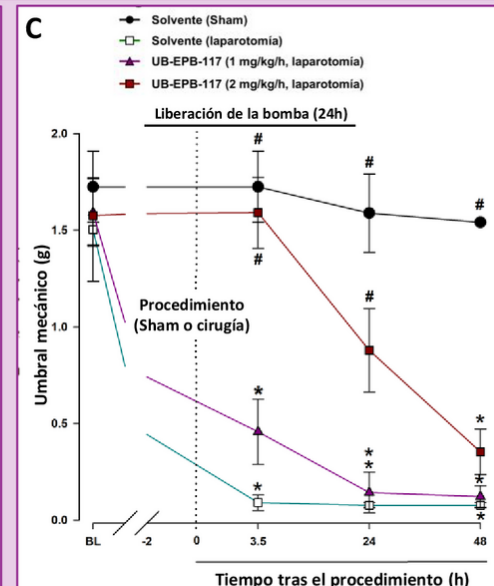
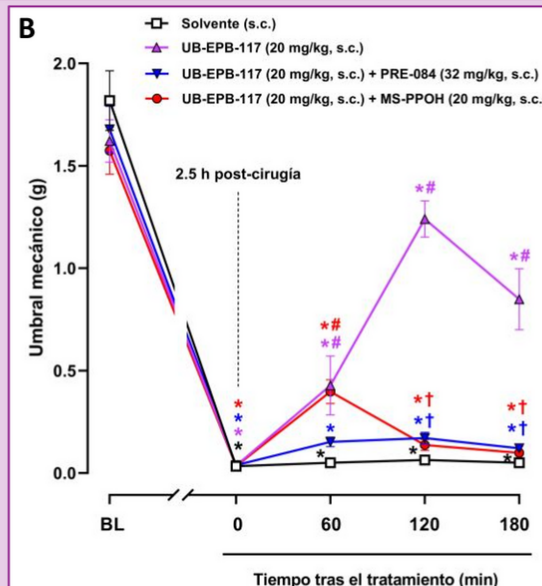
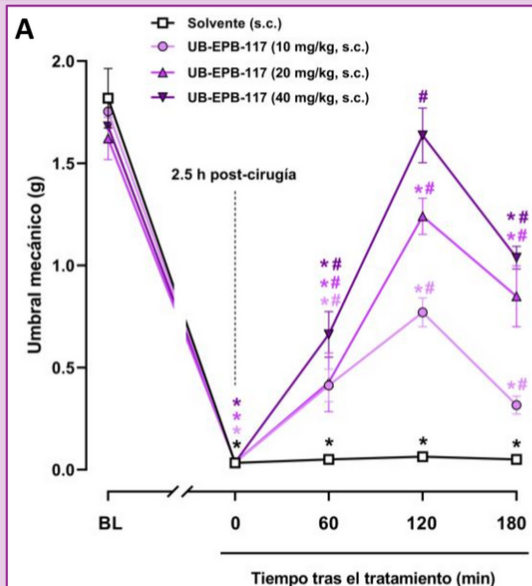
EL COMPUESTO DUAL UB-EPB-117 MUESTRA UN POTENTE EFECTO ANTIALODÍNICO EN LA ALODINIA TÁCTIL INDUCIDA POR CAPSAICINA Y EN LA ALODINIA TÁCTIL INDUCIDA POR LAPAROTOMÍA: ambos mecanismos actúan sinérgicamente mediante una única molécula

Efecto de la administración del EPB-117 en la alodinia táctil inducida por una laparotomía.

(A) Curso temporal del efecto agudo del EPB-117 (10-40 mg/kg, s.c.) sobre el dolor postoperatorio.

(B) Efecto agudo del EPB-117 (20 mg/kg, s.c.), solo o en combinación con PRE-084 (32 mg/kg, s.c.) o MS-PPOH (20 mg/kg, s.c.) en ratones sometidos a una laparotomía.

(C) Curso temporal del efecto sostenido (24h) del EPB-117 (1-2 mg/kg/h) sobre el dolor postoperatorio.



Diferencias estadísticamente significativas: (A) *p<0.05 entre el registro basal (BL) y los valores después de la laparotomía; #p<0.05 entre los valores obtenidos en ratones tratados con UB-EPB-117 o su solvente (ANOVA de dos vías con medidas repetidas seguido de test de Bonferroni). (B) *p<0.05 entre el registro basal (BL) y los valores después de la laparotomía; #p<0.05 entre los valores obtenidos en ratones tratados con UB-EPB-117 o su solvente (línea verde); †p<0.05 entre ratones tratados con UB-EPB-117 solo o en combinación con PRE-084 o MS-PPOH (ANOVA de una vía seguido de test de Bonferroni). (C) *p<0.05 entre el registro basal (BL) y los valores después de la laparotomía; #p<0.05 entre los valores obtenidos en ratones tratados con UB-EPB-117 o su solvente (línea verde) (ANOVA de una vía seguido de test de Bonferroni).

Contacto: María Robles Funes
E-mail: mariarobles@ugr.es

El antagonismo sigma-1 y la inhibición de la sEH pueden asociarse mediante fármacos separados o en un compuesto dual como nueva estrategia para el tratamiento del dolor