

“Terapias emergentes para el control del dolor patológico”

Programa

9:00-9:30	Bienvenida e introducción (Dr. Pablo Brumovsky)
9:30-10:30	Dolor Fetal – Una realidad emergente en cirugía fetal (Dres. Marcelo Villar y Hernán Allegrotti)
10:30-11:30	Desafíos del diagnóstico objetivo del dolor crónico (Dr. José Biurrún Manresa)
	Coffee break
11:45-12:45	Terapia celular para el tratamiento de la neuropatía periférica (Dra. Patricia Setton)
	Almuerzo
13:30-14:30	Modulación de canales iónicos como tratamiento del dolor (Dr. Cristian Acosta)
14:30-15:30	Neuropatía y dolor inducidos por quimioterápicos: mecanismos involucrados y terapias emergentes (Dra. Florencia Coronel)
	Coffee break
16:00-17:00	Dolor neuropático central: mecanismos neuroinflamatorios como blancos terapéuticos (Dra. Susana González)
17:00-18:00	IMT504 y Dolor – un ejemplo de medicina traslacional (Dr. Pablo Brumovsky)
	Cierre
Organizan	Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT) Grupo de Interés Especial en Investigación en Dolor (GIEID)

Informes e Inscripción mbarrionuevo@austral.edu.ar

***Inscripción gratuita – Cupos limitados**

“Neuropatía y dolor neuropático inducidos por quimioterápicos: mecanismos involucrados y terapias emergentes”.

MF Coronel

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ) afecta al 30-40% de los pacientes tratados con fármacos quimioterápicos y se acompaña por el desarrollo de dolor persistente de tipo neuropático. El reconocimiento temprano y la posterior reducción/suspensión del agente neurotóxico son actualmente las únicas estrategias disponibles para limitar la neuropatía, condicionando la efectividad del tratamiento antitumoral. El objetivo de este trabajo fue evaluar el uso del agente neuroprotector caproato de 17α -hidroxiprogesterona en esquemas de tratamiento combinados con el fármaco quimioterápico oxaliplatino, a fin de identificar abordajes terapéuticos que permitan prevenir y/o revertir la neuropatía y el dolor neuropático asociado. También se propuso analizar los mecanismos involucrados en la generación de la NPIQ, centrándose en el proceso de activación glial. Para ello, ratas macho adultas de la cepa Sprague-Dawley (220 g) fueron tratadas con oxaliplatino (OXA, 2 mg/kg/día, 3 administraciones en días alternados, vía ip) o vehículo (solución fisiológica). Además, algunos animales recibieron caproato de 17α -hidroxiprogesterona (CHPG, 10 mg/kg/día, 3 administraciones efectuadas cada 4 días, vía sc) o vehículo (aceite de ricino). El esteroide se administró siguiendo dos esquemas, preventivo (CHPGp, se inició 2 días antes de la administración del quimioterápico y se mantuvo durante el ciclo), o terapéutico (CHPGt, se inició 5 días después de terminado el ciclo de quimioterapia y se mantuvo durante 1 semana). Se trabajó con los siguientes grupos experimentales: a) OXA + aceite; b) OXA + CHPGp; c) OXA + CHPGt; d) SF + aceite (grupo CTL). Utilizando pruebas funcionales (test de von Frey y test de Choi), los animales fueron evaluados en el período previo a la administración de los fármacos y en forma periódica (2 veces por semana) luego del inicio del tratamiento quimioterápico, durante 28 días, a fin de evaluar el desarrollo de hipersensibilidad y alodinia mecánica y térmica. Otro grupo de animales se sacrificó 7 días después de iniciado el tratamiento con OXA, se disecaron los ganglios raquídeos y la médula espinal lumbar y se procesaron para RT-PCR en tiempo real a fin de analizar la expresión de marcadores gliales (GFAP, Iba1) y citoquinas pro-inflamatorias ($TNF\alpha$, $IL1\beta$). En comparación con los animales controles, aquellos tratados con oxaliplatino mostraron una progresiva disminución en el umbral de retirada frente a estímulos mecánicos ($p < 0.001$ a partir del día 3) y un progresivo aumento en el número de respuestas dolorosas frente la estimulación térmica fría ($p < 0.001$ a partir del día 3), que se mantuvo hasta la finalización del estudio (día 28), evidenciando el desarrollo de hipersensibilidad mecánica y térmica fría. Por su parte, los animales tratados con CHPGp mostraron un perfil de respuesta similar al observado en los animales controles ($p > 0.05$ en todo el período de tiempo evaluado), mientras que los tratados con CHPGt mostraron una reversión de la hipersensibilidad mecánica y térmica, una vez iniciado el tratamiento con el esteroide ($p > 0.05$ vs CTL). Por otra parte, se detectó un incremento en la expresión de GFAP, marcador astrocitario, Iba-1, marcador microglial y las citoquinas $TNF\alpha$ e $IL-1\beta$ en el asta dorsal de los animales tratados con oxaliplatino ($p < 0.05$ en todos los casos, al comparar OXA vs CTL), y niveles significativamente menores en el grupo tratado con CHPG ($p < 0.05$ en todos los casos, al comparar OXA vs OXA+CHPG). Estos resultados muestran que la

administración de CHPG a animales tratados con oxaliplatino logra atenuar el proceso de activación glial a nivel espinal, así como prevenir y revertir la hipersensibilidad mecánica y térmica desencadenada por el tratamiento quimioterápico, abriendo una interesante opción terapéutica.