

Heme como indutor de dano cerebral no AVC hemorrágico: potenciais implicações terapêuticas

<https://espacoalexandria.ufrj.br/category/artigos>

Publicado em 10 de julho de 2023.

O tratamento inicial da hemorragia intracerebral é crucial para o prognóstico do paciente e para a prevenção de novos eventos hemorrágicos. Neste trabalho os pesquisadores desenvolveram um modelo de injeção intracerebral de heme em camundongos para investigar os mecanismos envolvidos no dano cerebral após o evento hemorrágico. Foi demonstrado que a injeção de heme intracerebral é um modelo viável para avaliar os mecanismos envolvendo o heme/ferro em distúrbios neurológicos.

Heme as an inducer of cerebral damage in hemorrhagic stroke: potential therapeutic implications. Luiz R. C. Vasconcellos, Pedro M. Pimentel-Coelho. *Neural Regeneration Research*, 17: 1961-1962, 2022.

Resenha:

A hemorragia intracerebral (HIC) consiste na ruptura de uma artéria cerebral, na qual leva ao sangramento no parênquima circundante. Este evento tem uma fase primária da lesão cerebral, que consiste em danos teciduais mecânicos devido ao efeito de massa, seguido por uma fase secundária de injúria cerebral, desencadeada pela presença de componentes sanguíneos liberados na região do sangramento. A liberação extracelular de heme é prejudicial em parte devido ao seu poder redox. Desta forma, mecanismos de desintoxicação de heme, incluindo aqueles mediados por hemopexina, HO e ferritina são extremamente importantes para a resolução de processos neurológicos em modelos experimentais de HIC.

Em um trabalho recente os pesquisadores focaram na padronização de um modelo de injeção intracerebral de heme em camundongos, comparando com outros modelos usados na HIC. Os níveis de ferritina e HO-1 estão aumentados no cérebro após injeção de heme. Além disso, outros experimentos demonstraram um aumento da expressão dessas proteínas no cérebro dos camundongos em modelos padrão de HIC, assim como circundando hematomas em pacientes com hemorragia cerebral. Estes achados indicam que a compreensão de respostas adaptativas desenvolvidas pelos mamíferos para lidar com heme/ferro podem guiar as pesquisas para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para HIC. Apesar do crescimento nas pesquisas sobre o papel protetivo da hemopexina e reguladores HO-1 em modelos pré-clínicos de HIC, adversidades, como a alta toxicidade, baixa biodisponibilidade cerebral e propriedades farmacológicas ineficazes dos compostos, ainda precisam ser testadas em futuros ensaios clínicos. Os quelantes de ferro já veem sendo testados em

humanos e os resultados em um experimento fase 2 evidenciaram a falta de eficácia do mesilato de deferoxamina em HIC espontânea, embora este medicamento mostrou-se seguro. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos dos quelantes de ferro em uma abordagem terapêutica combinada, o que precisa de análises aprofundadas.

Nas últimas décadas, estudos dos mecanismos envolvidos nos processos inflamatórios desencadeados pelo heme mostraram que eles atuam como um sinal de alerta ativando receptores imunológicos e desencadeando inflamações em vários sistemas biológicos. Um dos mecanismos propostos é a ativação do receptor de dano intracelular NLRP3, a qual culmina na liberação de interleucina (IL)-1 β . A ativação do inflamassoma está associada a déficits neurológicos aumentados nos experimentos de HIC. Nesta pesquisa foi demonstrando que o heme induz a produção e clivagem de (IL)-1 β à sua forma ativa no cérebro em um processo dependente de NLRP3. Outras pesquisas também mostraram que (IL)-1 β é importante para os danos cerebrais induzidos por heme e os inibidores seletivos de NLRP3 têm efeitos benéficos em modelos experimentais de hemorragia intracerebral.

Uma das principais vantagens do modelo de injeção intracerebral de heme é a possibilidade de investigar in vivo as consequências da exposição de células cerebrais ao heme e os mecanismos dos efeitos tóxicos e pró-inflamatórios do componente sanguíneo. É evidente que existem diferenças na comparação com modelo de injeção de sangue autólogo, na qual a presença e interação de outros componentes sanguíneos pode desempenhar um papel nos efeitos observados. Destacam-se dois aspectos importantes: diferenças nas taxas de mortalidade e gravidade das deficiências neurológicas, indicando uma lesão mais grave no modelo de sangue autólogo.

O controle inicial após HIC é essencial para o resultado dos pacientes e previne eventos hemorrágicos recorrentes. O período no qual o dano cerebral secundário está se desenvolvendo representa uma janela terapêutica importante para possíveis intervenções, que evitariam efeitos prejudiciais dos componentes sanguíneos no parênquima cerebral. A contribuição do heme na fase secundária da lesão cerebral para os resultados da hemorragia intracerebral tem sido estudada e desenvolvida como uma área promissora para pesquisa terapêutica e estratégias voltadas para esta janela terapêutica devem ser investigadas mais profundamente para proteger as células neurais e melhorar o prognóstico a longo prazo da HIC.

Você pode ler o artigo “Heme as an inducer of cerebral damage in hemorrhagic stroke: potential therapeutic implications” em:

https://journals.lww.com/nrronline/Fulltext/2022/09000/Heme_as_an_inducer_of_cerebral_damage_in.17.aspx

Referência Bibliográfica

VASCONCELLOS, L. R. C.; PIMENTEL- Coelho, Pedro M. Heme as an inducer of cerebral damage in hemorrhagic stroke: potential therapeutic implications. **Neural Regeneration Research**, v. 17, p. 1961-1962, 2022. doi.org/10.4103/1673-5374.335148

Por Ana Beatriz Costa Ferreira
Graduanda do curso de Farmácia da UFRJ