



# Revista Internacional de Acupuntura

www.elsevier.es/acu



## Comentarios de los últimos artículos publicados

# El efecto analgésico de la acupuntura se realiza a través de la inhibición de la activación de JNK en astrocitos después de una lesión de la médula espinal<sup>\*</sup>

Cristina Verástegui Escolano

Departamento de Anatomía y Embriología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de mayo de 2014

Aceptado el 3 de junio de 2014

Palabras clave:

Acupuntura

Dolor neuropático

Lesión de la médula espinal

### RESUMEN

La acupuntura se ha utilizado en todo el mundo para aliviar el dolor. Sin embargo, su mecanismo de acción es poco conocido. En este trabajo, los autores demuestran que la acupuntura produjo un alivio del dolor neuropático (DN) que aparece después de producirse lesiones en la médula espinal (LME), mediante la inhibición de la activación de cinasas Jun-N-terminal (JNK) en astrocitos. Los puntos de acupuntura utilizados fueron: *Shuigou* (VG 26) y *Yanglingquan* (BV 34). A los 31 días después de producirse la lesión, tanto la alodinia mecánica como la hiperalgesia térmica se aliviaron significativamente tras aplicar acupuntura en los puntos mencionados. Mediante técnicas de inmunohistoquímica se puso de manifiesto que la activación de JNK se produjo principalmente en los astrocitos después de provocada la lesión. Los valores de p-c-Jun, una molécula derivada de la JNK, también disminuyeron tras la aplicación de acupuntura. Además, la expresión de GFAP, un marcador de astrocitos, inducido por la LME se redujo tras la aplicación de acupuntura en comparación con la presencia de GFAP presente en los grupos control. Especialmente, disminuyó significativamente el número de astrocitos hipertróficos activados en las láminas I-II del asta dorsal en los segmentos L4-L5 tras el tratamiento con acupuntura en comparación con los grupos control y con el grupo tratado con acupuntura simulada. Cuando los animales fueron tratados después de la lesión con SP600125, un inhibidor específico de JNK, tanto la alodinia mecánica como la hiperalgesia térmica, aparecían atenuadas significativamente; lo que sugiere que es probable que la activación de JNK participe en el DN inducido por LME. Además, la expresión de quimiocinas que se sabe son mediadas a través de la vía de la JNK disminuyó significativamente tras la aplicación de acupuntura y con el tratamiento con SP600125. Por lo tanto, los resultados indican que el efecto analgésico de la acupuntura está mediado, en parte, por la inhibición de la activación de la JNK en los astrocitos después de la LME.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<sup>\*</sup>Lee JY, Choi DC, Oh TH, Yune TY. Analgesic effect of acupuncture is mediated via inhibition of JNK activation in astrocytes after spinal cord injury. PLoS One. 2013;8:e73948.

## Analgesic effect of acupuncture is mediated via inhibition of JNK activation in astrocytes after spinal cord injury

A B S T R A C T

### Keywords:

Acupuncture  
Neuropathic pain  
Spinal cord injury

Acupuncture (AP) has been used worldwide to relieve pain. However, the mechanism of action of AP is poorly understood. Here, we found that AP relieved neuropathic pain (NP) by inhibiting Jun-N-terminal kinase (JNK) activation in astrocytes after spinal cord injury (SCI). After contusion injury which induces the below-level (L4-L5) NP, *Shuigou* (GV 26) and *Yanglingquan* (GB 34) acupoints were applied. At 31 days after injury, both mechanical allodynia and thermal hyperalgesia were significantly alleviated by AP applied at GV 26 and GB 34. Immunocytochemistry revealed that JNK activation was mainly observed in astrocytes after injury. AP inhibited JNK activation in astrocytes at L4-L5 level of spinal cord. The level of p-c-Jun known, a downstream molecule of JNK, was also decreased by AP. In addition, SCI-induced GFAP expression, a marker for astrocytes, was decreased by AP as compared to control groups. Especially, the number of hypertrophic, activated astrocytes in laminae I-II of dorsal horn at L4-5 was markedly decreased by AP treatment when compared with vehicle and simulated AP-treated groups. When animals treated with SP600125, a specific JNK inhibitor, after SCI, both mechanical allodynia and thermal hyperalgesia were significantly attenuated by the inhibitor, suggesting that JNK activation is likely involved in SCI-induced NP. Also, the expression of chemokines which is known to be mediated through JNK pathway was significantly decreased by AP and SP600125 treatment. Therefore, our results indicate that analgesic effect of AP is mediated in part by inhibiting JNK activation in astrocytes after SCI.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Comentario

El dolor neuropático (DN) es un tipo de dolor patológico que está causado principalmente por daño en el sistema nervioso central o periférico. El DN incluye dolor quemante espontáneo o provocado, hiperalgesia y alodinia. La mayoría de pacientes con lesión medular experimentan este tipo de dolor, que puede estar localizado por encima y/o por debajo de los niveles de la lesión. Los tratamientos que existen hasta ahora para tratar este tipo de dolor son solo parcialmente eficaces y el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas específicas se ve obstaculizado por el desconocimiento de cómo se produce, induce y mantiene el DN.

Después de una lesión medular se activan, en las células gliales, las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK) incluyendo a la p38MAPK, una cinasa reguladora de la señal extracelular (ERK) y las cinasas Jun-N-terminal (JNK), que desempeñan un papel fundamental en la inducción y el mantenimiento del DN central y periférico. Se ha demostrado que la inyección intratecal del inhibidor de la p38MAPK (SB203580) o del inhibidor de ERK (PD98059) después de la lesión medular, atenúa la alodinia mecánica y la hiperalgesia.

La administración de inhibidores de la JNK como SP600125 y D-JNKI-1 también alivia el DN inducido por la ligadura del nervio ciático.

Evidencias recientes demuestran que la JNK induce la expresión de la proteína CCL2/MCP-1 en los astrocitos de la médula espinal. Esta proteína contribuye a la sensibilización central y a la facilitación del DN mediante la mejora de la transmisión sináptica excitatoria.

Aunque la activación de la JNK después de la lesión medular se conoce por estar implicada en la muerte neuronal apoptótica y en la degeneración axonal, lo que lleva a la limitación de la recuperación motora después de la lesión medular, el papel de la activación de la JNK en el desarrollo o mantenimiento de DN crónico después de la lesión no se ha examinado todavía.

La acupuntura alivia el DN periférico y el dolor de tipo inflamatorio, tanto agudo como crónico por dos mecanismos: inhibición de la activación de la microglía y la producción de mediadores de la inflamación, tal y como se ha estudiado en experimentación animal.

En ensayos clínicos, la acupuntura se ha demostrado eficaz para aliviar el dolor en la zona baja de la espalda, para el dolor crónico que acompaña a la artritis, así como para el DN que se manifiesta tras las lesiones medulares. Sin embargo el preciso mecanismo de acción de la acupuntura sobre el DN no se entiende completamente aún. En este sentido, este trabajo pretende demostrar que la acupuntura aliviaría el DN inhibiendo la activación de la JNK en los astrocitos después de producirse el daño medular.

Para demostrar la hipótesis los autores utilizan ratas adultas (Sprague Dawley) a las que se les infringe un daño medular (contusión moderada de la médula) a nivel de T9-T10. En el grupo control, se realiza todo el procedimiento quirúrgico igual excepto la contusión medular.

En primer lugar, antes de realizar el tratamiento con acupuntura, los autores seleccionan a aquellos animales del grupo experimental que obtuvieron una puntuación de 9-10 con la escala BBB (Basso, Beattie y Bresnahan), para que el grupo fuera homogéneo y su recuperación motora fuera similar. Esta escala fue desarrollada por Basso, Beattie y Bresnahan con el fin de

estudiar la secuencia de patrones de recuperación del aparato locomotor tras lesiones medulares.

En segundo lugar, seleccionaron solamente a animales que hubieran desarrollado DN (alodinia mecánica y sensibilidad al calor).

Después se dividió a las ratas aleatoriamente en 3 grupos: grupo experimental, grupo de acupuntura y grupo de acupuntura simulada (en el que se utilizan palillos de dientes estimulando el punto de acupuntura, pero sin penetrar en la piel).

Los puntos de acupuntura utilizados fueron *Shuigou* (Renzhong) (VG 26) y *Yanglingquan* (VB 34) ya que, utilizados simultáneamente, tienen un potente efecto analgésico contra el DN inducido tras la lesión medular.

El tratamiento se aplica en el día 31 del postoperatorio y se realizan tests de comportamiento frente al dolor tras 1 h y 4 h después del tratamiento con acupuntura.

Al grupo experimental (sin acupuntura) se le administró intratecalmente, en el día 31 del postoperatorio, un inhibidor de la JNK (SP600125) cuyo efecto analgésico en el DN inducido por lesión medular es bien conocido.

Los animales de los 3 grupos (experimental, acupuntura y acupuntura simulada) se sacrificaron tras el tratamiento recibido y se procesaron para realizar técnicas de inmunohistoquímica, Western blot y PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

Los datos estadísticos se trataron con el programa SPSS 15.0. Los índices utilizados fueron la *t* de Student, el análisis de la varianza y el test de Dunnett.

Tras los experimentos llevados a cabo se obtuvieron los siguientes resultados:

- La acupuntura alivia el DN desarrollado después de la lesión medular; ya que en el grupo tratado con acupuntura, la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica disminuyeron significativamente si se compara con los valores pretratamiento. No hubo resultados significativos en el grupo de acupuntura simulada.
  - La acupuntura inhibe la activación de la JNK en astrocitos después de la lesión medular, tal y como se demuestra utilizando técnicas inmunohistoquímicas.
  - La acupuntura inhibe la activación de c-Jun después de la lesión medular. El c-Jun es un factor de transcripción que sirve de sustrato para la JNK. Para comprobar que efectivamente el tratamiento con acupuntura inhibe la activación de este factor y por lo tanto impide que se formen mayores cantidades de JNK, los autores usan la técnica de Western blot. El Western blot, o inmunoblot, es una técnica que se usa para detectar proteínas específicas en una muestra determinada y analizar su cantidad relativa respecto a otras proteínas o respecto a otras condiciones (en este caso se utilizaron fragmentos medulares L4-L5 de animales tratados con acupuntura).
  - La acupuntura inhibe la activación de los astrocitos en el asta dorsal de la médula espinal inducida por la lesión medular. La GFAP (proteína fibrilar ácida de la glía) es una de las proteínas fibrosas que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular, en particular de células gliales como los astrocitos y las células de Schwann. El aumento de GFAP en los astrocitos es un indicativo de la activación de estos y se sabe que se activan después de la lesión medular y están implicados en el DN. Tras 1 h de haber realizado el tratamiento con acupuntura, la inmunoreactividad para GFAP disminuyó significativamente.
  - El efecto analgésico de la acupuntura está mediado por la inhibición de la activación de JNK en los astrocitos después de la lesión medular. Para comprobar esta hipótesis los autores utilizaron un conocido inhibidor de la JNK, el SP600125, que fue inyectado intratecalmente a nivel de L4-L5 mediante puntura lumbar directa en el día 31 postoperatorio. Los resultados obtenidos demuestran que el tratamiento conjunto de acupuntura y SP600125, potencia los resultados, si los comparamos con acupuntura sola o con la administración de SP600125 solo.
  - La acupuntura inhibe la expresión de citocinas dependientes de la JNK, como MCP-1, MIP-1 $\beta$  y MIP-3 $\alpha$  después de la lesión medular. Estas citocinas están directamente implicadas en la aparición del DN. Mediante la PCR, los autores demostraron que la expresión de MCP-1, MIP-1 $\beta$  y MIP-3 $\alpha$  aumentó significativamente en el día 31 postoperatorio y disminuyó significativamente con el tratamiento con acupuntura o con el tratamiento con SP600125. La PCR es una técnica de biología molecular cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN con el fin de identificar proteínas u otras moléculas.
- Este es un interesante trabajo que demuestra el importante papel que ejerce la acupuntura sobre el DN producido tras la lesión medular y cómo esta técnica debe ser empleada como tratamiento coadyuvante en este tipo de dolor con otras formas de tratamiento.