
Quimiocinas na dor

Sessão IV - CXCL13: uma quimiocina que estamos começando a conhecer

Andreza Urba de Quadros *

Quimiocinas são pequenos peptídeos (entre 7 e 15 kDa), responsáveis principalmente pelo recrutamento e direcionamento de leucócitos, tanto em situações fisiológicas como patológicas. Estão divididas em quatro subfamílias, baseadas na posição de um ou dois resíduos de cisteína, localizados próximos à região N-terminal da proteína. As duas principais subfamílias de quimiocinas são denominadas α (ou CXC) e β (ou CC), sendo que na primeira os dois primeiros resíduos de cisteína encontram-se separados por um aminoácido e na segunda estão adjacentes. As citocinas de ambas as famílias exercem seus efeitos biológicos por meio de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), classificados em CXCR ou CCR, de acordo com a subfamília ligante.

Já sabemos que essas pequenas moléculas são importantes para o desenvolvimento da dor, tanto aguda quanto crônica, e o DOL já abordou esse assunto algumas vezes (se você tiver interesse, pode dar uma busca em nosso site). As quimiocinas participam do desenvolvimento da dor tanto por promover o influxo de leucócitos ativados ao local da lesão, que liberam mediadores pró-nociceptivos, como por sensibilizar e ativar diretamente o neurônio – periférico ou espinal. Cada quimiocina tem sua particularidade. Algumas são capazes de modular a abertura de canais iônicos e alterar a excitabilidade do neurônio, enquanto que outras interagem com outros receptores, como os da família TRP, potencializando sua atividade.

Até o momento, foram descritas cerca de 47 diferentes quimiocinas. É de se supor que embora as conheçamos de maneira geral, ainda há muito para ser descoberto sobre cada uma delas. Nesse sentido, a quimiocina CXCL13 têm despertado o interesse dos pesquisadores nos últimos anos, e apenas em 2016 e 2017 surgiram os primeiros estudos a respeito da participação dessa quimiocina na dor.

CXCL13, também conhecida como quimiocina recrutadora de células B (BAC-1 ou BCL), é uma quimiocina constitutivamente expressa nas células estromais de órgãos linfoides secundários (baço, linfonodos, placas de Peyer), e tem função fisiológica de direcionar a migração e promover a permanência de células B nesses locais (homing). É importante lembrar que células B não migram até o antígeno. Elas residem nos órgãos linfoides secundários, onde são ativadas por linfócitos T ativados vindos da periferia. A CXCL13 age por meio de seu receptor, CXCR5, um GPCR, expresso em células B – obviamente - mas também em células T CD4+ foliculares, células T CD4+ Th17 e ainda em uma pequena população de células T CD8+. Por estar expressa em células Th17, CXCL13 está envolvida no desenvolvimento de doenças autoimunes, como esclerose múltipla, artrite reumatoide, lúpus, tireoidite de Hashimoto, Sjogren e miastenia gravis. No

sistema nervoso saudável, sem lesão ou infecção, não é possível detectar a presença de CXCL13, embora sua expressão no cérebro e medula espinal esteja aumentada em situações patológicas. Em modelo experimental de esclerose múltipla (EAE), há um aumento na expressão de CXCL13 em células dendríticas infiltradas nas meninges inflamadas e medula espinal, levando ao recrutamento de células B para o sistema nervoso central.

Na dor, essa quimiocina tem sido estudada por grupos chineses, dentre os quais o do professor Yong-Jin Gao, da Universidade de Nantong, é o principal. Seus trabalhos já demonstraram que tanto a expressão de CXCL13 como de CXCR5 estão aumentadas no gânglio trigeminal (GT) após lesão do nervo infra-orbital em modelo experimental de dor orofacial. Nesse contexto, CXCL13, via CXCR5, induz a fosforilação de ERK e leva à síntese de IL-1 β e TNF- α no GT, levando à sensibilização neuronal e dor. Além disso, esse grupo também demonstrou que CXCR5 está co-expresso com os canais excitatórios Nav 1.8 no GRD. Após um estímulo inflamatório na periferia, há um aumento da liberação de CXCL13, que age em CXCR5 no GRD, levando à fosforilação de p38 e ao consequente aumento da excitabilidade de Nav 1.8, resultando em maior hipersensibilidade nociceptiva. Também, de maneira muito elegante, o grupo mostrou que durante a neuropatia induzida por lesão do nervo espinal, há um aumento na expressão de CXCL13 em neurônios da medula espinal. Essa expressão é rigorosamente controlada pelo micro RNA miR-186-5p. Após a lesão do nervo, há redução na expressão de miR-186-5p e consequente aumento de CXCL13, que age em CXCR5 expresso majoritariamente em astrócitos na medula espinal. A interação neuro-imune-gliial promovida por CXCL13 leva à sensibilização nociceptiva persistente.

Além disso, dois outros grupos de pesquisa, também chineses, mostraram que CXCL13 está também envolvida no desenvolvimento da hiperalgesia induzida por fármacos opioides. Um deles mostra que o tratamento com remifentanil é capaz de aumentar a expressão de CXCL13 na medula espinal, que via CXCR5 é capaz de aumentar a expressão de IL-17 e a atividade do canal glutamatérgico NMDA, contribuindo para a hiperalgesia induzida pela administração prolongada do opioide. Além disso, outro grupo chinês demonstrou que o tratamento prolongado com morfina, aumenta as concentrações de CXCL13 e CXCR5 na medula espinal, reduzindo a analgesia opioide durante modelo experimental de dor provocada por câncer ósseo. Embora ainda poucos estudos tenham sido feitos, certamente há muito que se descobrir sobre a CXCL13, principalmente no que se relaciona a seu papel em doenças auto-imunes e na dor. Fiquemos atentos!

“Ninguém descobre o inimaginável, nem inventa o impossível. O óbvio só se torna óbvio quando inventado ou demonstrado: isto só é possível com a permanente educação da curiosidade.”

Sérgio Henrique Ferreira



Dor On Line

www.dol.inf.br

Referências bibliográficas: Schiffer L, Worthmann K, Haller H, Schiffer M. CXCL13 as a new biomarker of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from bench to bedside? Clin Exp Immunol. 2015 Jan;179(1):85-9.

* Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP.