

## Quimiocinas na dor

### Sessão II - CXCL8, um caminho ainda a percorrer

Cássia Regina da Silva \*

Conforme citado no editorial anterior, quimiocinas estão envolvidas na indução e manutenção de estados de dor patológica, como dor inflamatória e neuropática. Com o objetivo de entender melhor estes processos e a importância destas biomoléculas na dor, o DOL traz uma sessão de editoriais sobre o assunto. Dando continuidade a estes editoriais com foco em quimiocinas na dor, falaremos aqui da CXCL8.

A CXCL8, também conhecida como IL-8, é uma quimiocina produzida por células do sistema imune e células mesenquimais. Esta quimiocina tem atividade pró-inflamatória e sua principal função é a quimiotaxia de neutrófilos e linfócitos T. Em relação ao mecanismo molecular, a CXCL8 exerce sua ação biológica ao se ligar aos receptores acoplados à proteína G de sete domínios transmembrana denominados CXCR1 e CXCR2. A ativação do eixo CXCR1/CXCR2 é capaz de sensibilizar neurônios sensoriais periféricos e seu bloqueio se mostrou eficaz na redução da dor inflamatória e neuropática experimental, conforme já citado no editorial anterior. Estes receptores podem ser igualmente expressos por células do sistema imune, incluindo astrócitos e micróglia, assim como por neurônios sensoriais, sendo que a CXCL8 parece ter um papel importante na comunicação neurônio-glia, fato que pode levar à modulação da resposta dolorosa.

Diferentes estudos que abordam o papel da CXCL8 na dor demonstram que esta quimiocina está aumentada em doenças inflamatórias como artrites (CXCL8 verificada no fluido sinovial) e processos de inflamação dentária (CXCL8 presente na polpa dentária). Neste último caso, a produção de CXCL8 é regulada pela liberação do neuropeptídeo substância P, envolvido na modulação da inflamação neurogênica. Há, ainda, evidências da relação da CXCL8 com a hipersensibilidade nociceptiva desenvolvida na neuralgia pós-herpética, neuropatia por lesão do nervo ciático e neuropatia induzida por quimioterápico. Adicionalmente, níveis aumentados de IL-8 têm uma correlação positiva com o desenvolvimento de neuralgia pós-herpética, sendo que sua dosagem já foi considerada como método preditivo desta condição. Níveis aumentados da CXCL8 foram ainda evidenciados no sistema nervoso central, como medula espinhal e algumas regiões cerebrais, em modelos de dor crônica.

Contudo, o número de estudos que avaliam o papel da CXCL8 na dor ainda é limitado para que maiores conclusões a respeito de seu mecanismo de ação sejam realizadas, e sua importância clínica esta relacionada principalmente a sua atividade quimiotática, sendo que seu bloqueio se mostra como uma ferramenta promissora na prevenção da dor crônica.

Referências:

- Huang GT., et al. Localization of substance P-induced upregulated interleukin-8 expression in human dental pulpexplants. *Int Endod J.* 2008, 41(2):100-7. Khan J, et al. Interleukin-8 levels in rat models of nerve damage and neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2017 Sep 14;657:106-112.
- Sachs, D, et al. Tumour necrosis factor-, interleukin-1 and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity, *Pain* 2002, 96(1):89-97.
- Kotani, N et al. Cerebrospinal fluid interleukin 8 concentrations and the subsequent development of postherpetic neuralgia. *The American journal of medicine* 2004, 116(5):318-324.
- Lopes AH, et a. DF2755A, a novel non -competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain. *Pharmacol Res.* 2016, 103:69-79.
- Brandolini Let al. CXCR1/2 pathways in paclitaxel-induced neuropathic pain. *Oncotarget.* 2017, 4;8(14):23188-23201.

---

\* Doutorada em bioquímica e pós-doutorada em farmacologia.