

---

## Quimiocinas na dor

### Sessão III - CXCL12 e seu papel na dor patológica

Adriele Alves Santos, Ana Carolina Alves Melo de Moura e Thatiane Sandielen Lima Soares\*

Em continuidade à série de editoriais sobre quimiocinas na dor, exploraremos esse mês a CXCL12. Essa quimiocina apresenta um papel importante no sistema imunológico, tanto pela quimiotaxia de linfócitos e monócitos, quanto pelo seu papel na regulação da hematopoese. Porém, alguns processos não fisiológicos também já foram relacionados com a CXCL12, como diversos tipos de câncer, acidente vascular cerebral e esclerose múltipla. Todos estes papéis são desempenhados a partir da interação entre CXCL12 e seu principal receptor, o CXCR4, que é capaz de ativar diversas vias de sinalização, como MAPKs, NfκB, AKT, entre outras.

Com relação à nocicepção, o eixo CXCL12/CXCR4 está distribuído por diversas estruturas nociceptivas no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) e contribui para a transmissão do sinal doloroso. No SNP o processamento nociceptivo está relacionado com a sensibilização de neurônios do gânglio da raiz dorsal pelo aumento da fosforilação das quinases da família Src e da concentração de cálcio intracelular, tendo indícios que células de Schwann e células gliais satélites também estão envolvidas nesse processo. Já com relação ao SNC, a atuação da CXCL12 é capaz de influenciar a atividade de astrócitos e microglia por meio da ativação das vias MAPK.

Na dor patológica, estudos pré-clínicos indicam a participação do eixo CXCL12/CXCR4 na patogênese da dor decorrente de neuropatia sensorial associada ao HIV, neuropatia diabética, lesão da medula espinhal e do nervo ciático. Além disso, assim como a CXCL1, descrita no primeiro editorial desta série, a CXCL12 está envolvida na tolerância aos opioides e na hiperalgesia induzida por opioides. Dessa forma, o bloqueio de sua ligação a CXCR4 poderia ser uma estratégia para contornar esses problemas.

A sinalização CXCL12/CXCR4 possui papel importante na dor neuropática. Em estudos pré-clínicos de dor neuropática induzida por lesão direta em nervo periférico foi demonstrado regulação positiva deste eixo e a diminuição do comportamento de dor com a administração de antagonistas do receptor CXCR4 e de anticorpos neutralizantes para CXCL12. A administração de antagonistas do receptor CXCR4 demonstra efeito analgésico contra alodinia e diminuição da expressão de CXCR4. Além disso, é descrito que a ligação desta quimiocina ao receptor CXCR4 desencadeia a ativação intracelular da ERK, que participa tanto do processo de iniciação quanto de manutenção da dor neuropática, sendo observado a diminuição da ERK com a administração de antagonistas do eixo CXCL12/CXCR4.

Uma área atualmente explorada é o envolvimento do eixo CXCL12/CXCR4 na dor causada pelo câncer ósseo. Em algumas características gerais possui semelhanças com os mecanismos já citados anteriormente nesse editorial,

porém essa via simultaneamente está envolvida com componentes inflamatórios, neuropáticos e tumorigênicos, o que dificulta o estudo pelas vias clássicas. Em um estudo recente foram implantadas células tumorais no osso tibial de ratos e foi visto como ocorria o desenvolvimento e manutenção da nocicepção. Como previsto foi relatado um aumento proeminente da quimiocina e de seu receptor, logo contribuindo para o quadro nociceptivo. Com isso, vê-se a oportunidade de no futuro gerir a dor por câncer ósseo a partir do bloqueio da sinalização do CXCL 12 no seu receptor CXCR4.

Por fim, como as outras quimiocinas já abordadas, essa também precisa de uma maior investigação, principalmente em seus mecanismos moleculares e celulares específicos na sensibilização da dor, tendo em vista que vários estudos usados como base relatam como o bloqueio deste eixo pode ser viabilizado em um possível tratamento nociceptivo.

#### Referências:

- Luo X, et al. CXCL12/CXCR4 axis: an emerging neuromodulator in pathological pain. *Rev. Neurosci.* 2016, 27(1): 83-92.
- Li M, Ranso RM. Multiple roles of chemokine CXCL12 in the central nervous system: A migration from immunology to neurobiology. *Progress in Neurobiology.* 2008, 84: 116-131.
- Bai L, et al. Upregulation of Chemokine CXCL12 in the Dorsal Root Ganglia and Spinal Cord Contributes to the Development and Maintenance of Neuropathic Pain Following Spared Nerve Injury in Rats. *Rev. Neurosci.* 2016, 32(1): 27-40. Disponível em: . Acesso em: 11 out. 2017.
- Liu X, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 elicits analgesic effect and restores the GlyR $\alpha$ 3 expression against neuropathic pain. *Journal of Pain Research.* 2017, 10: 2205-2212. Disponível em: . Acesso em: 11 out. 2017.
- Shen W, et al. CXCL12 in astrocytes contributes to bone cancer pain through CXCR4-mediated neuronal sensitization and glial activation in rat spinal cord. *Journal of Neuroinflammation.* 2014, 11(75). Disponível em: < <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-11-75>> Acesso em: 10 out.2017.

---

\* Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB).