

## Quimiocinas na dor

### Sessão V - A CCL2

Thayná Moreira Gomes Marra \*

Dando sequência à série de editoriais sobre o papel das quimiocinas na dor, e, conforme abordado na “Sessão I” desta série, as quimiocinas são membros de uma extensa família de pequenas proteínas solúveis que foram descobertas devido às suas capacidades de controle da adesão, quimiotaxia e ativação leucocitária. Sem embargo, é sabido que estão envolvidas em outras funções biológicas também importantes, como, por exemplo, a inflamação.

Entre os receptores de quimiocinas envolvidos na inflamação está o CCR2, que é expresso em monócitos, linfócitos B, linfócitos T ativados, células dendríticas e basófilos. Entre os ligantes do CCR2 está a CCL2, que neste editorial será evidenciada.

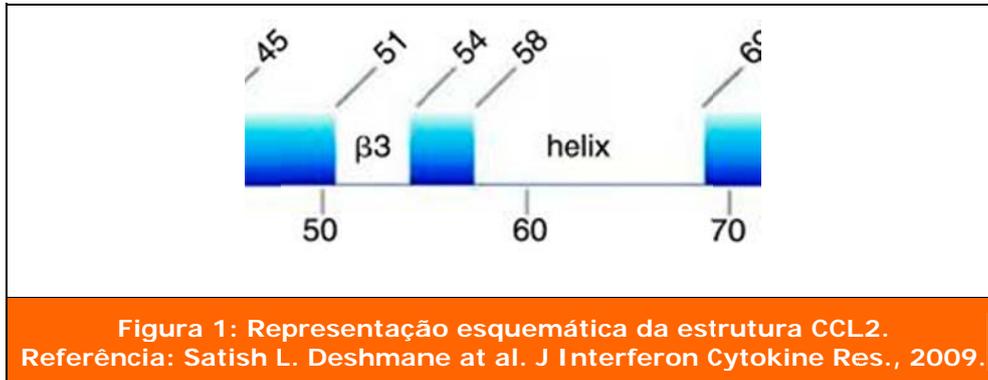
A CCL2 é o primeiro membro da família de quimiocinas CC (quimiotáticos de monócitos e subtipos de linfócitos), a ser descoberto. Ela é produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células endoteliais, fibroblastos, epiteliais, músculos lisos, mesangiais, astrocíticas, monocíticas e microgliais. Não obstante, os monócitos/macrófagos são as principais fontes de CCL2.

No tratamento da dor, as quimiocinas foram percebidas devido ao seu envolvimento na modulação da nocicepção através de mecanismos periféricos e centrais. Trabalhos recentes sugerem que o desenvolvimento de dor neuropática, por exemplo, não envolve apenas os neurônios, mas também as células gliais, incluindo os astrócitos e micróglia, que interagem com os neurônios e assim modulam a transmissão da dor sob condições fisiopatológicas, e a ativação glial conduz à liberação de várias citocinas, incluindo quimiocinas, como a CCL2. Ademais, a CCL2, demonstrou desempenhar um papel significativo na facilitação da dor crônica via CCR2, pois, a sinalização da CCL2 através de CCR2 mostrou-se fator chave no recrutamento de células inflamatórias em lesões ou locais de inflamação do tecido, além de vários trabalhos demonstrarem que a CCL2 desempenha papel importante da manutenção/persistência da dor neuropática e inflamatória. Ainda, o CCR2 é expresso por neurônios sensoriais e a ligação por CCL2 pode excitar diretamente nociceptores, contribuindo para a dor. Também foi mostrado que a CCL2 está associada a uma dor mais grave e a uma pior função em diversas patologias.

As primeiras funções da CCL2 averiguadas foram identificadas com base em um ensaio *in vitro* utilizando proteína purificada, que foram reproduzidas e confirmadas posteriormente *in vivo*.

A CCL2 está entre os membros mais estudados da família das quimiocinas e mostrou ser um ponto de intervenção potencial para o tratamento de várias doenças de caráter inflamatório, incluindo esclerose múltipla, artrite

reumatoide, aterosclerose e diabetes resistente à insulina. Ademais, conforme demonstrado por alguns estudos, a utilização de antagonistas CCR2 atenua os sintomas de dor como consequência da diminuição da inflamação, o que reafirma a importância de se dar continuidade aos estudos dessa quimiocinas.



À vista disso, o vasto conhecimento que está sendo reunido acerca das funções do CCL2 pode dar caminho para o desenvolvimento de estratégias seguras que controlem os efeitos indesejáveis da inflamação crônica sem comprometer os efeitos benéficos da CCL2.

#### Referências:

- Kiguchi N, Kobayashi Y, Kishioka S. Chemokines and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol.* 2012, 12(1):55–61;
- Miotla Zarebska J, Chanalaris A, Driscoll C, Burleigh A, Miller RE, Malfait AM, et al. CCL2 and CCR2 regulate pain-related behaviour and early gene expression in post-traumatic murine osteoarthritis but contribute little to chondropathy. *Osteoarthr Cartil.* 2017, 25(3):406–12;
- Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009, 29(6):313–26;
- Clark AK, Malcangio M. Fractalkine/CX3CR1 signaling during neuropathic pain. *Front Cell Neurosci.* 2014, 8:121;
- Peng Z-Y, Chen R, Fang Z-Z, Chen B, Wang Z-H, Wang X-Y. Increased local expressions of CX3CL1 and CCL2 are related to clinical severity in lumbar disk herniation patients with sciatic pain. *J Pain Res.* 2017, 10:157–65;
- Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009, 29(6):313–26;
- Piotrowska A, Kwiatkowski K, Rojewska E, Slusarczyk J, Makuch W, Basta-Kaim A, et al. Direct and indirect pharmacological modulation of CCL2/CCR2



**Dor On Line**

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

pathway results in attenuation of neuropathic pain — In vivo and in vitro evidence. *J Neuroimmunol.* 2016, 297:9–19.

---

\* Farmacêutica, mestranda na UnB - Campus de Ceilândia.