
Quimiocinas na dor: Sessão VII - CCL21: sinalizador para uma reação em cadeia de neuroimunidade

Mariane Aparecida da Silva Marques*, Marília Pereira da Silva*, Paola Costa Carvalho* e Mani Indiana Funez **

As quimiocinas foram descobertas pela sua capacidade de modular adesão, quimiotaxia e ativação leucocitária. No entanto, atualmente sabe-se que podem estar envolvidas em outras funções, como o desenvolvimento de linfócitos T e B, maturação de células dendríticas e infecção, por exemplo. Além disso, também podem atuar como sinalizadoras para a microglia, com potencial efeito na dor neuropática. Nesse importante cenário, faz-se relevante o estudo de cada quimiocina mais aprofundadamente. No presente editorial, o enfoque será dado à CCL21.

Sistematicamente, a organização celular de um órgão linfóide é iniciada pelas células estromais e do endotélio vascular, secretando a quimiocina CCL21. As células dendríticas expressam um receptor para CCL21, o CCR7, e são atraídas para o local pela CCL21. Esta tem função homeostática, é mediadora do tráfego de linfócitos T naives (ingênuos) e também tem papel na apresentação e ativação das células T, bem como no recrutamento de linfócitos para tecidos inflamados. A respeito da função homeostática e considerando a CCL21 como ligante crítico do receptor CCR7, achados sugerem que as células dendríticas, mesmo após estímulos nocivos, dependem da CCL21 para a sua maturação. Além disso, a CCL21 possui papel na organização estrutural de órgãos linfóides uma vez que é responsável por atrair as células dendríticas derivadas da medula óssea para formar a zona das células T.

Quando ocorre lesão de tecido nervoso, há direcionamento de células imunes que, por sua vez, estimulam a glia a expressar outras moléculas com papel na neuroimunidade para a sinalização e recrutamento de outras substâncias. Especialmente em quadros de dor neuropática, estudos têm demonstrado aumento na expressão de CCL21 e papel sinalizador com microglia. Essa quimiocina é responsável por resposta quimiotática pela microglia e é capaz de ligar e ativar receptores CCR7 e CXCR3, que também são expressos pela microglia. Como mencionado anteriormente, o principal receptor para CCL21 é o CCR7, não encontrado na microglia em condições basais, porém em situações patológicas como a lesão medular é possível detectar sua expressão. Além disso, após a neutralização da CCL21, a dor relacionada à lesão medular é revertida.

Em modelos de lesão neuronal *in vitro*, pode-se observar regulação e liberação da CCL21 quando neurônios são expostos a altas concentrações de glutamato. Esta por sua vez estimula a liberação dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato, contribuindo assim para resposta tecidual à lesão. Também se verificou que, além da liberação de CCL21 nos corpos celulares de neurônios nociceptivos após lesão da medula espinhal, há liberação distal e

ativação de microglia em regiões não lesionadas, demonstrando assim papel autócrino para esta quimiocina.

Assim, quimiocinas como a CCL21 são armazenadas em vesículas nos corpos celulares e transportadas através dos axônios da raiz dorsal para o corno da medula espinhal quando há lesão neuronal. Neste cenário medeiam a comunicação entre neurônios lesionados e a microglia, contribuindo para a dor neuropática.

Referências:

- Biber K, Boddeke E. Neuronal CC chemokines: the distinct roles of CCL21 and CCL2 in neuropathic pain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014;8.
- Britschgi M, Favre S, Luther S. CCL21 is sufficient to mediate DC migration, maturation and function in the absence of CCL19. *European Journal of Immunology*. 2010;40(5):1266-1271.
- Hulsebosch C, Hains B, Crown E, Carlton S. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *Brain Research Reviews*. 2009;60(1):202-213.
- Kopelman A, Girão M, Bonetti T, Carvalho C, da Silva I, Schor E. Analysis of Gene Expression in the Endocervical Epithelium of Women With Deep Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2016;23(9):1269-1274.
- Murphy K, Travers P, Walport M. *Imunobiologia de Janeway*. 8th ed. Porto Alegre (RS): Artes Medicas; 2014.
- Palomino D, Marti L. Chemokines and immunity. *Einstein (São Paulo)*. 2015;13(3):469-473.
- Wu J, Stoica B, Luo T, Sabirzhanov B, Zhao Z, Guancia K et al. Isolated spinal cord contusion in rats induces chronic brain neuroinflammation, neurodegeneration, and cognitive impairment. 2018.

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

** Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília.