

---

## **Quimiocinas na dor: sessão VIII – Fractalcina/CX3CL1: um alvo terapêutico no tratamento da dor crônica**

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes\*

No editorial desse mês iremos abordar a ação da quimiocina CX3CL1 e seu papel na modulação da dor crônica nos sistemas nervoso periférico e central. Antes disso, a dor crônica é considerada como uma condição debilitante e de difícil tratamento que atinge milhões de pessoas. Diariamente, inúmeras pessoas sofrem com o insucesso de terapias refratárias para a dor. Assim, diversos grupos de pesquisa estão em busca de um alvo terapêutico e terapias mais eficazes que gerem menos efeitos adversos. As principais manifestações clínicas desse tipo de dor são: dor espontânea, dor em resposta a estímulos inócuos (alodinia), sensibilidade aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia) ou sensações irregulares e desagradáveis (disestesia). Geralmente a dor crônica é caracterizada por lesões ou disfunção do sistema nervoso somatossensorial, as quais perduram por meses ou anos. Historicamente, a dor crônica foi atribuída apenas a uma resposta puramente neuronal (central). No entanto, outras evidências também têm demonstrado a participação do sistema nervoso periférico e as implicações de células não-neuronais na regulação e no controle da dor crônica.

As quimiocinas são importantes moléculas na sinalização neuronal e não-neuronal (Ramesh et al., 2013). Essas citocinas quimiotáticas foram identificadas pela primeira vez há mais de duas décadas como mediadores da migração de leucócitos (Oppenheim et al., 1991). São uma família de pequenas proteínas divididas em quatro subfamílias: C, CC, CXC e CX3C (Laing & Secombes, 2004). O grupo CX inclui dois membros (XCL1 e XCL2), e o grupo CX3C tem apenas um membro, o CX3CL1. Essa quimiocina CX3CL1 (também conhecida como fractalcina) é expressa em células do sistema nervoso periférico e central (Verge GM et al., 2004). Como há um padrão de expressão do receptor CX3CR1 em células da micróglia, alguns estudos investigam o papel da CX3CL1 na sinalização neuronal em nível espinhal. A ligação do CX3CL1 com seu receptor CX3CR1 ativa quinases, como P38/MAPK, que induzem a síntese de citocinas pró-inflamatórias TNF, IL-1b e IL-6 (Tanaka T et al., 2004). Essa via de sinalização contribui significativamente para a plasticidade das sinapses neuronais e hiperativação de células medulares. Estudos comportamentais demonstraram que a injeção subaracnóidea de fractalcina/CX3CL1 produz dor e hipersensibilidade de maneira dose-dependente. Por outro lado, a injeção de anticorpos neutralizantes para CX3CR1 demonstrou redução na resposta de dor em modelos animais (Luo W et al., 2014). Portanto, sugere que o bloqueio do receptor CX3CR1 para a fractalcina atua como um importante alvo terapêutico no controle da dor e na redução da atividade de células da glia em nível espinhal (Tanuma N et al., 2006).

Outros estudos também concluíram que existe aumento da expressão de CX3CL1 nos neurônios sensoriais primários no Gânglio da raiz dorsal

(DRG) e principalmente a participação de infiltrado de macrófagos no DRG durante o desenvolvimento da dor crônica neuropática (Huang et al., 2014 ). Esse estudo demonstrou que a administração intratecal de fármacos neutralizantes da CX3CL1/fractalcina também controlou o recrutamento de macrófagos infiltrados para o local e também reduziu as vias de ativação de quinases, resultando na atenuação da alodinia e dor (Huang et al., 2014). Embora os inibidores das vias de sinalização do CX3CL1 estejam numa fase inicial clínica, existe um grande interesse no desenvolvimento de novas terapias específicas utilizando essas quimiocinas. No futuro, esses estudos em modelos animais irão oferecer suporte científico para a inovação de algum fármaco inibidor que atue em diversas condições patológicas da dor crônica.

**Referências:**

- Jones BA, Beamer M, Ahmed S. Fractalkine/CX3CL1: A Potential New Target for Inflammatory Diseases. *Molecular Interventions*. 2010;10(5):263-270. doi:10.1124/mi.10.5.3.
- Verge GM, Milligan ED, Maier SF, Watkins LR, Naeve GS, Foster AC. Fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) distribution in spinal cord and dorsal root ganglia under basal and neuropathic pain conditions. *Eur J Neurosci*. 2004;20(5):1150-60.
- Staniland AA, Clark AK, Wodarski R, Sasso O, Maione F, D'Acquisto F, et al. Reduced inflammatory and neuropathic pain and decreased spinal microglial response in fractalkine receptor (CX3CR1) knockout mice. *J Neurochem*. 2010;114(4):1143-57.
- Ramesh G, MacLean AG, Philipp MT (2013). Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm*. 2013:480739
- Oppenheim JJ, Zachariae CO, Mukaida N, Matsushima K. (1991). Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annu Rev Immunol*. 617-48
- Laing KJ, Secombes CJ (2004). Chemokines. *Mol Immunol*. 793-808
- Tanaka T, Minami M, Nakagawa T, Satoh M (2004) Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in the dorsal root ganglia in a rat model of neuropathic pain: possible involvement in the development of neuropathic pain. *Neurosci. Res* 48(4):463–469
- Luo W, Fu R, Tan Y, Fang B, Yang Z (2014) Chemokine CCL2 up-regulated in the medullary dorsal horn astrocytes contributes to nocifensive behaviors induced by experimental tooth movement. *Eur J Oral Sci* 122(1):27–35.
- Tanuma N, Sakuma H, Sasaki A, Matsumoto Y (2006) Chemokine expression by astrocytes plays a role in microglia/macrophage activation and subsequent neurodegeneration in secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 112(2):195–204



**Dor On Line**

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

---

- Huang ZZ, Li D, Liu CC, Cui Y, Zhu HQ, Zhang WW, Li YY, Xin WJ. (2014) CX3CL1-mediated macrophage activation contributed to paclitaxel-induced DRG neuronal apoptosis and painful peripheral neuropathy. *Brain Behav Immun.* 155-65
- 

\* Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.