

Quimiocinas na dor

Sessão I - CXCL1, muito além de um quimiotático

Rangel Leal Silva *

A dor crônica é comumente desencadeada por lesão nervosa e inflamação periférica crônica. Esses insultos induzem a liberação de diversos mediadores tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no sistema nervoso periférico (SNP). Juntos, estes componentes medeiam a comunicação multidirecional de "leucócitos-neurônios-glias", que desencadeia a sensibilização dos neurônios sensoriais periféricos e centrais. Tanto no SNC quanto no SNP, citocinas e quimiocinas atuam como mediadores-chave na modulação da dor (Silva et al., 2017).

Quimiocinas são pequenas citocinas quimiotáticas que podem controlar a tráfego e o comportamento migratório de células do sistema imune e/ou células da glia. Seu nome deriva justamente da sua capacidade de induzir quimiotaxia, origem nas palavras em inglês "chemotactic cytokines", chemokines. No entanto, sua participação na indução e manutenção de estados de dor patológica, como a dor inflamatória ou neuropática, não se restringe às suas atividades quimiotáticas. Quimiocinas também são capazes de ativar e promover respostas celulares em células gliais e neuronais, de forma a modular o processo hiperalgésico. Algumas destas quimiocinas têm um papel proeminente na modulação da dor, tais como CXCL1, CXCL8, CXCL12, CXCL13, CCL2, CCL7, CCL21 e CX3CL1 (Silva et al., 2017). De fato, novos medicamentos com alvo a inibição de receptores de quimiocinas já foram desenvolvidos para tratar dor inflamatória ou neuropática e se encontram em avaliação nas fases pré-clínica ou clínica. Iniciaremos nossa sessão de editoriais sobre o papel das quimiocinas na dor, descrevendo inicialmente a CXCL1 e discutindo seu papel no eixo de sinalização via seu receptor principal, CXCR2, em condições de dor patológica desencadeada por inflamação periférica ou lesão no nervo periférico (neuropatia).

CXCL1 é um membro da família de quimiocinas C-X-C (relativo a disposição de dois resíduos de aminoácidos cisteína na porção N-terminal da proteína madura, que neste caso estão intercalados com um outro resíduo), a qual é um dos principais quimioatraentes de neutrófilos. Contudo, a CXCL1 também promove a sensibilização do nociceptor (periféricamente) e a sensibilização central via o CXCR2. A ativação deste receptor sensibiliza neurônios primários diretamente por desencadear aumento no influxo de íons cálcio, modulando correntes de potássio e sódio, diminuindo a taquifilaxia de canais como TRPV1, ou indiretamente via recrutamento de leucócitos (Cunha et al., 2008; Lopes, et al., 2016; Silva et al., 2017). No SNC, o eixo CXCL1/CXCR2 aumenta correntes de íons via receptores NMDA nos neurônios e promove a expressão de genes relacionados à neuroplasticidade, a qual contribui para a manutenção da dor crônica. O bloqueio de CXCR2 foi demonstrado como um procedimento eficaz para reduzir a dor inflamatória e neuropática experimental (Silva et al., 2017; Zhang et al, 2013). Além disso, o eixo CXCL1/CXCR2 parece estar envolvido na tolerância aos opioides em seres humanos. Pacientes tratados cronicamente com opioides apresentaram maiores níveis de CXCL1 no líquido cefalorraquidiano em comparação aos indivíduos que não receberam opioides. Em

concordância, a administração intratecal de CXCL1 em ratos diminui a eficácia analgésica da morfina e acelera o desenvolvimento de tolerância (Lin et al., 2015). Conseqüentemente, a inibição de CXCR2/CXCL1 é sugerida como um novo alvo para o desenvolvimento de fármacos para atenuar a tolerância à morfina, especialmente nas situações em que são exigidas altas doses deste opioide. No entanto, a eficácia dos antagonistas de CXCR2 para tratar a dor em pacientes é desconhecida. Portanto, visto que o eixo CXCL1/CXCR2 é importante na modulação de modelos experimentais de dor, os ensaios clínicos com antagonistas de CXCR2 podem ser encorajados.

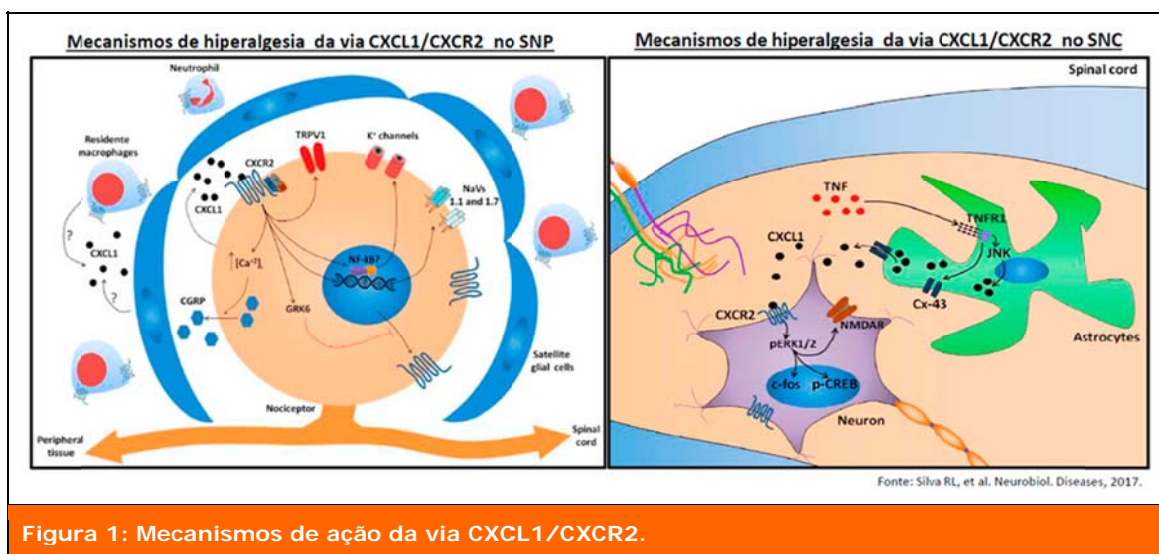


Figura 1: Mecanismos de ação da via CXCL1/CXCR2.

Referências:

- Silva RL, et al. CXCL1/CXCR2 signaling in pathological pain: Role in peripheral and central sensitization. *Neurobiology of Disease*. 105 (2017) 109–116.
- Cunha, T.M., et al. Treatment with DF 2162, a non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, diminishes neutrophil influx and inflammatory hypernociception in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2008, 154, 460–470.
- Lopes, A.H. et al. DF2755A, a novel non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain. *Pharmacol. Res.* 2016, 103, 69–79.
- Zhang, Z.J., et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain* 2013, 154, 2185–97.
- Lin, C.P., et al. Role of spinal CXCL1 (GRO α) in opioid tolerance: a human-to-rodent translational study. *Anesthesiology*. 2015, 122, 666–676

* Farmacêutico, pós-doutorando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia.