
Participação de células da glia na nocicepção

Celina M. C. Lotufo*

As células da glia são células não neuronais presentes nos sistemas nervosos central e periférico. O nome *glia* deriva da palavra em latim para cola, que deu origem ao termo em inglês "*glue*". De fato, até muito recentemente, as células da glia eram vistas apenas como células de suporte, cuja função era manter o ambiente adequado para que os neurônios pudessem exercer sua função. Atualmente, começa-se a reconhecer o papel importante que estas células exercem na comunicação intercelular e no controle da excitabilidade neuronal.

No sistema nervoso central (cérebro e medula espinal) a glia é composta por três tipos celulares: astrócitos, microglia e oligodendrócitos. Os astrócitos são células estreladas muito importantes para a função neuronal. Estas células emitem prolongamentos para dentro da fenda sináptica, onde controlam a disponibilidade de neurotransmissores. Também são componentes importantes da barreira hemato-encefálica. A microglia é composta por células pequenas e ramificadas de origem monocitária, cuja principal função parece ser fagocitar restos celulares e de mielina. Os oligodendrócitos são as células responsáveis pela formação da barreira de mielina no sistema nervoso central. No sistema nervoso periférico destacamos as células satélite, presentes no gânglio da raiz dorsal e que envelopam os corpos celulares dos neurônios sensitivos primários, e as células de Schwann, formadoras da bainha de mielina nos nervos periféricos. É importante ressaltar que todas as células da glia são imunocompetentes, ou seja, capazes de reconhecer um agente estranho ao organismo e iniciar uma resposta imunológica. Estas células quando ativadas são capazes de liberar mediadores inflamatórios, como a prostaglandina E2, e citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-1 (IL-1), o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) e a Interleucina-6 (IL-6), as quais induzem sensibilização dos neurônios.

O primeiro indício de que as células da glia poderiam ser importantes na hipersensibilidade à dor foi apresentado em 1991 por Garrison e cols., que verificaram que as células da glia na medula espinal eram ativadas, sofrendo alterações morfológicas, em modelo de dor neuropática induzida por injúria do nervo periférico. No entanto, esta ativação poderia ser apenas uma resposta das células da glia ao aumento de excitação dos neurônios, sem conseqüências na criação ou manutenção da hipersensibilidade. Para avaliar o papel das células da glia na hipernocicepção foram utilizadas duas drogas que alteram a funcionalidade da glia sem afetar diretamente os neurônios. O fluorocitrato é uma droga que inibe a aconitase, uma enzima que participa do ciclo de Krebs em células da glia mas não em neurônios. A minociclina é uma substância semelhante ao antibiótico tetraciclina e que inibe seletivamente a funcionalidade da microglia sem afetar as demais células. A utilização de ambas as drogas se mostrou eficiente em diminuir a dor em diversos modelos de dor neuropática (Watkins; Maier, 2002; Milligan e cols., 2003). Estes estudos indicam que os astrócitos são necessários tanto para a gênese quanto para a manutenção da hipernocicepção, enquanto a microglia parece importante apenas para o início da resposta (Raghavendra e cols., 2003). Desta forma, demonstrou-se que a ativação de células da glia é necessária para a dor exagerada, principalmente em dores crônicas de origem imune e neuropáticas. Faltava descobrir se a ativação da glia é suficiente para induzir dor ou hipernocicepção. Através de estudos sobre o envolvimento de receptores purinérgicos e do efeito de uma quimiocina, a fractalcina, na indução da dor, pôde-se comprovar que a ativação da glia pode induzir hipernocicepção. Tsuda e cols., em 2003, verificaram que a dor crônica induzida por injúria do nervo periférico é mediada por receptores purinérgicos do tipo P2X4, que respondem ao ATP. Surpreendentemente, os autores não encontraram estes receptores expressos nos neurônios, mas sim em células da glia presentes na medula espinal. Já a fractalcina é uma molécula que está presente na medula espinal e no gânglio da

raiz dorsal, sendo que nestes locais sua produção e liberação ocorrem apenas em neurônios (Verge e cols., 2004). Interessantemente, os receptores para esta quimiocina são expressos apenas nas células da glia nestes locais e sua ativação é capaz de induzir hipernocicepção (Milligan e cols., 2004). A fractalcina parece ser um elo entre a ativação neuronal e de células da glia, pois o aumento da excitação dos neurônios induz a liberação desta quimiocina. Outra situação em que a glia é importante para a indução de dor ocorre em casos de infecção do nervo, como é o caso da infecção por HIV-1 (Milligan e cols., 2001). Lembrando que as células da glia são imunocompetentes, o reconhecimento de agentes estranhos por estas células leva à produção de mediadores inflamatórios e citocinas que irão sensibilizar os neurônios.

As dores crônicas de origem infecciosa ou neuropáticas são muitas vezes resistentes aos tratamentos convencionais. Atualmente, uma das hipóteses para esta resistência deriva justamente da influência das células da glia na manutenção da hipersensibilidade dos neurônios (para revisão veja Watkins e cols., 2001; Watkins; Maier, 2003). Portanto, o desenvolvimento de drogas que sejam capazes de inibir a ativação da glia é de grande interesse terapêutico. Infelizmente, as drogas usadas para inibição da glia utilizadas nos estudos citados (o fluorocitrato e a minociclina) não parecem ser boas alternativas para uso clínico. O uso prolongado do fluorocitrato leva indiretamente a um aumento de excitabilidade neuronal por diminuir a recaptação de neurotransmissores excitatórios pela glia, enquanto a minociclina, que atua apenas na microglia, é capaz de inibir o desencadeamento, mas não de reverter a dor. A esperança está em drogas capazes de inibir a síntese ou a sinalização de citocinas pró-inflamatórias. Entre estas drogas, a mais promissora é a propentofilina, uma xantina que pode ser administrada oralmente, atravessa a barreira hemato-encefálica e tem se mostrado eficiente em inibir a dor neuropática (Raghavendra e cols., 2004).

Em resumo, as células da glia são componentes ativos na indução e manutenção da hipernocicepção, principalmente nas dores crônicas de origem inflamatória ou infecciosa e também em dores neuropáticas induzidas por lesão do nervo. Por este motivo, estas células são alvos importantes a serem considerados para intervenção terapêutica.

Bibliografia

- Garrison, C.J., Dougherty, P.M., Kajander, K.C., Carlton, S.M. (1991) Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic constriction injury. *Brain Res*, 565(1):1-7.
- Milligan, E.D., O'Connor, K.A., Nguyen, K.T., Armstrong, C.B., Twining, C., Gaykema, R.P., Holguin, A., Martin, D., Maier, S.F., Watkins, L.R. (2001) Intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp120 induces enhanced pain states mediated by spinal cord proinflammatory cytokines. *J Neurosci*, 21(8):2808-2819.
- Raghavendra, V., Tanga, F.Y., DeLeo, J.A. (2003) Inhibition of microglial activation attenuates the development but not existing hypersensitivity in a rat model of neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther*, 306(2):624-30.
- Raghavendra, V., Tanga, F.Y., DeLeo, J.A. (2004) Attenuation of morphine tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and associated spinal inflammatory immune responses by propentofylline in rats. *Neuropsychopharmacology*, 29(2):327-34.
- Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K. (2003) P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature*, 424(6950):778-83.
- Verge, G.M., Milligan, E.D., Maier, S.F., Watkins, L.R., Naeve, G.S., Foster, A.C. (2004) Fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) distribution in spinal

cord and dorsal root ganglia under basal and neuropathic pain conditions. *Eur J Neurosci*, 20(5): 1150-1160.

- Watkins, L.R, Maier, S.F. (2002) Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*, 82(4):981-1011.
- Watkins, L.R., Milligan, E.D., Maier, S.F. (2001) Spinal cord glia: new players in pain. *Pain*, 93(3):201-205.

* Bacharel em Ciências Moleculares, pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP