

Alodinia visceral persistente por radiação é revertida por tratamento com células do estroma mesenquimal

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

O número de pacientes tratados por radioterapia aumenta a cada dia e, mesmo com as melhorias desta terapêutica, há uma crescente incidência de pacientes com tecidos e órgãos danificados próximos às áreas tratadas, levando a uma população cada vez maior de sobreviventes do câncer com dores viscerais e tenesmos*. A dor persistente destes quadros vem cada vez mais interferindo na qualidade de vida dessas pessoas. O mecanismo celular que causa essas dores é desconhecido, não existindo assim planos secundários de tratamento. O que se sabe é que há um mecanismo subjacente que envolve o sistema neurológico e imunológico, que regula a fisiologia intestinal - a substância P e peptídeos relacionados à calcitonina (PRC) liberados pelas fibras nervosas estimulam os mastócitos a liberar mediadores do sistema imune que irão perturbar a função dos nervos, estimulando a dor. Este estudo teve como base três objetivos principais: 1. validar ensaios clínicos sobre a hipersensibilidade visceral ocasionada por radiação; 2. investigar os mecanismos relacionados à hipersensibilidade; e 3. avaliar se o tratamento com células mesenquimais é ou não eficiente. Como parâmetro de caracterização do modelo experimental de hipersensibilidade visceral em ratos irradiados foi avaliada a resposta visceromotora (RVM) para a distensão colorretal (DCR) e o volume desta distensão. Observou-se a RVM foi forte e duradoura nos animais irradiados em comparação aos controles, sugerindo assim que a irradiação induz uma alodinia

visceral crônica. Além disso, foi também avaliado se esta alodinia crônica estaria relacionada à sensibilização em níveis espinais (L6-S1) por meio de um marcador de ativação neuronal - a ativação foi sete vezes maior nos ratos irradiados do que no grupo que não foi exposto à irradiação, o que demonstra que a irradiação não só induz alodinia visceral crônica, como também conduz à sensibilidade espinal por induzir a ativação de neurônios. Ademais, foi realizada a imunocoloração de secções do cólon para avaliação do número de plexos nervosos na submucosa, a densidade de fibras nervosas na lâmina própria, o número de neurônios por plexo e a quantidade de substância P e PRC no cólon. Constatou-se que 4 semanas após a irradiação o número de plexos nervosos, a densidade e o número das fibras nervosas, foram aumentados. Além disso, as quantidades de substância P e PRC também foram aumentadas e encontradas co-localizadas junto às fibras nervosas, o que é um indicativo de uma origem neural destas substâncias. Dessa forma, sugere-se que a irradiação colorretal induz mecanismos neuroplásticos no cólon. Para corroborar o mecanismo subjacente da alodinia visceral crônica, foi estudada a implicação dos mastócitos presentes na região colorretal e verificou-se que a irradiação resultou num aumento acentuado de mastócitos na submucosa do cólon. Além dessa aparente hiperplasia dos mastócitos, percebeu-se uma hipertrofia destas células e uma maior proximidade anatômica entre os mastócitos e as fibras nervosas. Para analisar o papel funcional dos mastócitos na alodinia visceral, os pesquisadores trataram tanto os ratos irradiados quanto o grupo controle com um anti-histamínico; embora o tratamento não tenha alterado a sensibilidade visceral do grupo controle, foi capaz de atenuar a alodinia visceral mecânica no grupo irradiado. Por fim, foi testada a eficácia terapêutica das células do estroma mesenquimal (CEMs). As CEMs sabidamente possuem um potencial terapêutico muito grande devido à capacidade de diferenciação em diversas linhagens de células, dentre elas condrócitos e osteoblastos, além de secretarem uma série de citocinas e moléculas regulatórias que parecem modular o sistema imune. Como já demonstrado em estudos anteriores, as CEMs têm a

capacidade de favorecer a regeneração epitelial em um contexto de lesões em tecidos induzidos por irradiação. O que se observou neste estudo é que apenas uma injeção intravenosa contendo CEMs reduziu a alodinia mecânica induzida por radiação. Os mecanismos pelos quais se deu esse alívio da dor foi seu efeito modulador do sistema imune, em função da redução da hipertrofia e diminuição da produção de triptase pelos mastócitos colorretais. Além disso o tratamento com CEMs diminuiu as interações espaciais entre os mastócitos e as fibras nervosas. Como o estudo bem mostra, as células do estroma mesenquimal possuem a capacidade de reverter a alodinia visceral crônica na região colorretal. Tais dados, somados a evidências prévias da literatura, indicam mais um provável uso terapêutico do tratamento com CEMs, que dispõe cada vez mais de indicações para o tratamento de diversas doenças. Referência: Durand C, Pezet S, Eutamène H, Demarquay C, Mathieu N, Moussa L, Daudin R, Holler V, Sabourin JC, Milliat F, François A, Theodorou V, Tamarat R, Benderitter M, Sémont A. Persistent visceral allodynia in rats exposed to colorectal irradiation is reversed by mesenchymal stromal cell treatment. *Pain*. 2015;156(8):1465-76. (Alerta submetido em 31/08/2015 e aceito em 01/09/2015)

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/alodinia-visceral-persistente-por-radiacao-e-revertida-por-tratamento-com-celulas-do-estroma-mesenquimal · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.