

## CCL-1: uma quimiocina chave para o desenvolvimento da dor neuropática

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

A IASP define dor neuropática como uma condição dolorosa iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso. Essa patologia resulta de lesões que acometem o sistema nervoso central ou periférico e envolvem mudanças patofisiológicas múltiplas dentro do sistema nervoso periférico e central através de alterações sequenciais que englobam primeiramente a alteração no perfil atividade das fibras nociceptivas aferentes primárias. Essa atividade anormal está relacionada com o aumento da expressão, distribuição e cinética de canais de sódio voltagem dependente (Nav), da liberação de fatores de crescimento no local da lesão, nos nervos adjacentes ou no GRD (gânglio da raiz dorsal). Na medula espinal ocorre a liberação excessiva de neurotransmissores excitatórios, principalmente de glutamato. O glutamato age nos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA, que são receptores ionotrópicos envolvidos com a transmissão nociceptiva e plasticidade sináptica. Os receptores NMDA são compostos por quatro subunidades, duas NR1 e duas NR2 ou NR3, sendo descrito que a fosforilação dessas subunidades pode modular positivamente a sua atividade e consequentemente a transmissão sináptica. Além disso, é comumente observado o aumento da atividade de células da glia (microglia e astrócitos) que liberam fatores de crescimento e citocinas/quimiocinas que agem em neurônios alterando a sua atividade e contribuindo para o desenvolvimento da dor neuropática. Recentemente, foi publicado um trabalho na revista Cell Death and Disease no qual pesquisadores

investigaram o papel da quimiocina CCL-1 no desenvolvimento da alodinia mecânica após a lesão de nervos periféricos, sendo descritos ao longo do trabalho os seguintes resultados: Aumento do RNAm da CCL-1 no GRD (3 hrs, 1 e 3 dias) e na medula (3 hrs), bem como o aumento dessa quimiocina no sétimo dia após a lesão de nervos; Aumento do RNAm do receptor da CCL-1, o CCR-8, na sexta hora após a lesão de nervos, sendo que este receptor está localizado tanto em neurônios quanto em células gliais no corno dorsal da medula espinal. Com o intuito de confirmar a relevância funcional da CCL-1, foi administrado anticorpos anti-CCL1 pela via intratecal e tanto a administração profilática (10 min antes da lesão de nervos) quanto após o quadro neuropático já estar instalado (7 dias após a lesão) foi capaz de reduzir de modo dose dependente a alodinia mecânica. O inverso também é válido, ao administrar-se a CCL-1 na medula espinal observou a redução do limiar mecânico dos animais, sendo esse efeito era mediado por receptores NMDA, pois o tratamento com o MK801 (antagonista NMDA) reverteu parcialmente o desenvolvimento da alodinia. Além disso, observou-se um aumento do número de spikes de neurônios ao se registrar o número de potenciais excitatórios pós-sinápticos de neurônios da substância gelatinosa após a injeção de CCL-1 na medula. A quimiocina CCL-1 causou a fosforilação tanto da subunidade NR1 e NR2b dos receptores NMDA, aumento da expressão do RNAm para marcadores de astrócitos (GFAP) e micróglias (Iba-1) na medula espinal. Dessa forma, esse trabalho mostrou que a CCL-1 é uma quimiocina chave no desenvolvimento da dor neuropática através da modulação de transmissão nociceptiva, fosforilação NR1, NR2b, aumento da atividade de astrócitos/micróglias e liberação de citocinas. Referência: Akimoto N, Honda K, Uta D, Beppu K, Ushijima Y, Matsuzaki Y, Nakashima S, Kido MA, Imoto K, Takano Y, Noda M. CCL-1 in the spinal cord contributes to neuropathic pain induced by nerve injury. *Cell Death Dis.* 2013 20;4:e679.

---

Fonte: [novo.dol.inf.br/materia/ccl-1-uma-quimiocina-chave-para-o-desenvolvimento-da-dor-neuropatica](http://novo.dol.inf.br/materia/ccl-1-uma-quimiocina-chave-para-o-desenvolvimento-da-dor-neuropatica) · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.