

Papel periférico da catepsina S em células Th1 dependentes, na transição da dor aguda para a dor crônica após lesão de nervo

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

Nos últimos anos tem aumentado o número de estudos mostrando a participação das células da glia no mecanismo de manutenção da dor neuropática. Embora os mecanismos subjacentes à manutenção da dor neuropática sejam mal compreendidos, há evidências de que as células T CD4+ - células dependentes de resposta - estejam associadas com a manutenção da dor neuropática por ativar células da glia. No entanto, pouco se sabe sobre o mecanismo de ativação de células T CD4+ nessa patologia. As células T CD4+ provêm do baço e dos linfonodos, e devem ser ativadas previamente para atravessar a barreira hemato-medular espinal. Normalmente, as células T CD4+ são ativadas pelo reconhecimento do complexo de peptídeos MHC de classe II, presente nas células apresentadoras de antígenos. Durante este processo, a cadeia invariante (Ii) é sequencialmente clivada em peptídeo 10 induzido por leupetina (lip10) e, finalmente para classe II associado ao peptídeo Ii (CLIP). Em seguida, o complexo de peptídeo classe II trafega para a superfície da célula, onde apresenta o antígeno às células T cognatas, iniciando uma resposta imunitária. Sabendo da participação da Catepsina S (CatS) em doenças inflamatórias crônicas, os autores foram avaliar a participação dessa enzima na dor neuropática. A CatS é uma protease lisossomal de cisteína, preferencialmente expressa em células mononucleares fagocítica, e é responsável pelo estágio proteolítico de clivagem da Ii do lip10 para CLIP em células apresentadoras de antígeno. Assim, o

presente trabalho mostrou que a inibição da atividade de CatS, através da supressão genética ou por meio de um inibidor farmacológico, Z-Phe-Leu-COCHO (Z-FL), atenuou significativamente a manutenção da alodinia tátil, hipertrofia do baço, e aumento no número de células T CD4+ e o passo final de clivagem da cadeia invariável associada ao MHC de classe II, após lesão do nervo periférico. Notou-se também que a esplenectomia atenuou significativamente a alodínia tátil após lesão do nervo periférico, enquanto que a transferência de células T CD4+ de baço de camundongos selvagens neuropáticos, aumentou significativamente o nível de nocicepção em animais esplenectomizado do tipo selvagem ou deficientes para CatS (CatS^{-/-}). Além disso, nos animais CatS^{-/-} ou tratados com Z-FL houve uma redução significativa no infiltrado de células T CD4+, do tipo que expressam interferon- γ (IFN- γ), na medula espinal. Além disso, a deficiência de CatS ou tratamento com Z - FL ou esplenectomia atenuaram de forma significativa a proliferação de microglia no 14º dia após a lesão do nervo periférico. Estes resultados mostram um papel fundamental de CatS presente na periferia para o desenvolvimento da dor neuropática através da ativação de células T CD4+ antígeno-específicas. Após a ativação de células CD4+, estas células infiltram no dorsal da medula espinal e secretam IFN- γ para ativar microglia, contribuindo assim para a transição da fase aguda da dor para um estado de dor crônica. Referência: Zhang X, Wu Z, Hayashi Y, Okada R, Nakanishi H. Peripheral role of cathepsin S in Th1 cell-dependent transition of nerve injury-induced acute pain to a chronic pain state. J Neurosci. 2014 34(8):3013-22.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/papel-periferico-da-catepsina-s-em-celulas-th1-dependentes-na-transicao-da-dor-aguda-para-a-dor-conica-apos-lesao-de-nervo · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.