

Transplante de células precursoras de neurônios gabaérgicos alivia dor neuropática experimental

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

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório produzido por interneurônios no sistema nervoso central de humanos. Após lesão de nervo ocorre perda de inibição mediada por GABA na medula espinal, o que contribui para cronicidade da dor. Abordagens farmacológicas, terapia genética e técnicas de transplantes de células têm sido usadas experimental ou clinicamente para aumentar a sinalização gabaérgica e aliviar dores de origem neuropática, condições patológicas para as quais não há agente curativo ou nem mesmo modificador de doença. Um estudo publicado recentemente mostrou que células precursoras de neurônios gabaérgicos corticais se integram aos circuitos neuronais do corno dorsal da medula espinal, respondem a impulsos aferentes, parecem restabelecer a inibição mediada por GABA e inibem a alodinia gerada pela lesão de nervo espinal(1). A integração desses neurônios ao novo ambiente é a principal descoberta desse estudo. Interneurônios corticais da eminência gangliônica medial de camundongos em fase embrionária foram modificados para expressar proteína fluorescente verde para que eles pudessem ser observados na medula espinal, e a diferenciação dessas células em neurônios foi confirmada por meio do marcador NeuN. Quatro semanas após o transplante, a maioria das células transplantadas que sobreviveram adquiriram o fenótipo de neurônios gabaérgicos. Algo que chamou a atenção dos autores foi o fato de esses neurônios manterem características neuroquímicas de neurônios corticais mesmo depois da

integração bem sucedida aos circuitos espinais - eles continuam expressando somatostatina, o que não se observa em interneurônios gabaérgicos espinais. Como as células foram transplantadas para camundongos transgênicos do tipo ZW, que expressam o traçador transneuronal aglutinina de gérmen de trigo em neurônios sensoriais do corno da raiz dorsal, foi possível verificar a transferência desse traçador de neurônios sensoriais para as células transplantadas, indicando a presença de conexões anatômicas entre esses dois tipos de células. Para testar se as células transplantadas também se comunicam com as células da medula espinal, os autores as modificaram geneticamente para expressar o traçador, e, de fato, mostraram que neurônios da medula espinal na vizinhança da área de transplante captam o traçador expresso nas células transplantadas. Em seguida, os autores verificaram por meio da técnica de transporte retrógrado do vírus da pseudorraiva, que as células transplantadas se integram a neurônios de projeção - aqueles que conectam nociceptores a estruturas supraespinais. A estimulação nociva ou não nociva aumenta a expressão da proteína c-Fos nesses neurônios, indicando que eles são ativáveis. Após essa demonstração da funcionalidade das células transplantadas, foi investigado se o transplante reverte a alodinia se realizado uma semana depois de lesão de nervo espinal, quando a alodinia já está plenamente estabelecida. Foi observado que uma semana após o transplante, o efeito antialodínico já é detectável, o que coincide com o tempo necessário para diferenciação das células transplantadas em neurônios. Este efeito antialodínico dura semanas. Por outro lado, o comportamento nociceptivo bifásico induzido por formaldeído não foi afetado pelo transplante, indicando que em um modelo que mimetiza dores neurogênica (primeira fase) e inflamatória (segunda fase) agudas, o transplante não induz efeito antinociceptivo. Os autores discutem essa diferença de efeito do transplante em diferentes modelos afirmando que provavelmente o transplante funciona como um agente modificador de doença, e não um agente modificador de sintoma. No entanto, essa é apenas uma hipótese, a qual pode ser testada utilizando uma variedade maior de modelos

experimentais, como por exemplo, modelo(s) de dor inflamatória crônica e talvez outros modelos de dor neuropática, tal como o que mimetiza neuralgia de trigêmeo. Uma limitação técnica desse estudo foi a baixa taxa de sobrevivência das células transplantadas para o novo ambiente, que foi de aproximadamente 2%. Portanto, espera-se que essa técnica seja aprimorada, pois a tentativa de desenvolver um agente modificador de doenças de origem neuropática como ferramenta terapêutica tem mérito científico, uma vez que o tratamento de pacientes portadores de tais doenças ainda representa um desafio. Referência: Bráz JM, Sharif-Naeini R, Vogt D, Kriegstein A, Alvarez-Buylla A, Rubenstein JL, Basbaum AI. Forebrain GABAergic neuron precursors integrate into adult spinal cord and reduce injury-induced neuropathic pain. *Neuron*. 2012 74(4):663-75.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/transplante-de-celulas-precursoras-de-neuronios-gabaergicos-alivia-dor-neuropatica-experimental
· Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.