

Tratamento com células T reguladoras (Tregs) alivia dor neuropática experimental

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

A dor neuropática crônica em decorrência de uma lesão no sistema nervoso central ou periférico atinge cerca de 7-18% da população, sendo caracterizada por dor espontânea, hipersensibilidade a estímulos dolorosos (hiperalgesia) e estímulos não dolorosos (alodinia). Diversas evidências têm indicado o envolvimento do sistema imune, principalmente da resposta imune adaptativa (linfócitos T), no desenvolvimento da dor neuropática. De fato, foi demonstrado que após lesão do nervo periférico ocorre um infiltrado de células T no local da injúria, no gânglio da raiz dorsal (DRG) e medula espinal. Porém, qual o papel específico de cada subtipo de célula T na dor neuropática? Moalem e colaboradores (2004) demonstraram que a transferência de linfócitos T helper 1 (Th1), produtores de citocinas pró-inflamatórias (INF- γ), aumenta a sensibilidade à dor, enquanto a transferência de células Th2 produtoras de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) reduz a hipernocicepção de ratos após injúria de nervo. No presente estudo publicado no periódico Pain, Austin e colaboradores investigaram a participação de outra população de linfócitos T, linfócitos T supressores endógenos do sistema imune, em dois modelos de neuropatia: injúria por constrição crônica do nervo ciático e neurite autoimune experimental em ratos. Esta população de células também denominada de células T reguladoras (Tregs) é caracterizada por serem células CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺. Os autores observaram que o tratamento com o agonista CD28 (CD28SupA - amplificador da população de Tregs) aumentou significativamente as Tregs nos tecidos linfoides, no nervo

ciático lesionado e na medula espinal na região lombar dos ratos. Além disso, o tratamento com CD28SupA reduziu a hipernocicepção mecânica e diminuiu o infiltrado de células T, macrófagos e células apresentadoras de antígeno (APC) no nervo ciático e GRD dos animais após lesão do nervo. Do mesmo modo, foram observados no modelo de neurite autoimune que o tratamento com o agonista reduziu a gravidade da doença e a hipernocicepção mecânica, os quais foram associados a uma redução no número de células T, macrófagos e APC no nervo ciático e GRD. Ainda, a ativação da micróglia e o infiltrado de linfócitos T na medula espinal foram reduzidos após o tratamento com o CD28SupA. Também foi demonstrado no presente trabalho que a eliminação das Tregs por meio do tratamento com anticorpo anti-CD25 em camundongos após ligação parcial do nervo ciático induziu hipernocicepção mecânica prolongada. Estes resultados sugerem que as células T reguladoras apresentam um papel endógeno no restabelecimento da dor induzida após a neuropatia, assim este subtipo de células T pode ser utilizado para o tratamento da dor neuropática crônica. É importante lembrar que um teste clínico de 2006, em Londres, com o anticorpo agonista de CD28, denominado TGN1412, tornou-se uma catástrofe, uma vez que ocasionou efeitos colaterais graves devido a síndromes induzidas pela liberação de várias citocinas. Entretanto, a terapia celular baseada na expansão ex vivo de Tregs e sua transferência para pacientes é foco de intensa pesquisa, embora várias questões sobre a pureza e a estabilidade da Treg humana e seu papel funcional nas neuropatias dolorosas precisam ser abordadas antes das Tregs poderem ser consideradas como tratamento clínico da dor neuropática. Referência: Austin PJ, Kim CF, Perera CJ, Moalem-Taylor G. Regulatory T cells attenuate neuropathic pain following peripheral nerve injury and experimental autoimmune neuritis. *Pain* 2012 153 (9): 1916-31. Burkhart Schraven and Ulrich Kalinke. CD28 Superagonists: What Makes the Difference in Humans? *Immunity* 2008 28 (5): 591-5. Commentary. Moalem G, Xu K, Yu L. T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. *Neuroscience* 2004

129: 767-777. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. N Engl J Med 2006 355: 1018-28.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/tratamento-com-celulas-t-reguladoras-tregs-alivia-dor-neuropatica-experimental · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL · DOR ON LINE