

Tratamento com GDNF restitui os níveis de E-caderina e p120 catenina em modelo de dor neuropática

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

Um recente estudo foi publicado na revista *Journal of Molecular Neuroscience*, onde pesquisadores chineses demonstraram que no modelo de dor neuropática induzida por constrição do nervo ciático (CCI), o tratamento diário por 14 dias por via i.t. (intratecal) com GDNF (fator neurotrófico derivado de células da glia) apresenta efeito antinociceptivo, assim como já vem sendo apontado por outros estudos desde a década de 90. A transdução de sinal mediada pelo GDNF é dependente da montagem de um complexo de multireceptores, constituído primariamente do coreceptor $\text{GFR}\alpha 1$, que atua como sítio de ligação. Dentre as vias que podem ser ativadas por este coreceptor, uma delas depende da ligação com NCAM (molécula de adesão de células neurais), o qual tem papel como receptor de sinalização. Com a ligação de NCAM ao coreceptor, há a ligação do GDNF à molécula p140NCAM, levando à ativação de diversas quinases intracelulares. Este mecanismo já foi verificado em diversas linhagens de neurônios, envolvido com crescimento e migração celulares. Devido à interação com moléculas de adesão, o objetivo do trabalho foi verificar se proteínas como a E-caderina e a p120 catenina, também moléculas de adesão, poderiam estar envolvidas na transdução de sinal mediado pelo GDNF, em especial se o efeito antinociceptivo desta neurotrofina é dependente de tais proteínas. Estudos anteriores revelaram que a E-caderina e a p120 catenina são moléculas importantes para o crescimento neuronal. Mais especificamente, a p120 catenina

atua como proteína acessória na adesão célula-célula mediada pelas E-caderinas, sendo necessário o seu recrutamento do citoplasma para a região na membrana próxima à localização de E-caderinas. Já esta é responsável pela mudança no tipo de adesão célula-célula, passando de uma interação mais frouxa para outra, mais firme. Além disto, já se sabe que ambas as proteínas estão relacionadas à maturação e manutenção de processos sinápticos. Neste trabalho foi possível observar que em nível medular, tanto os níveis de E-caderina quanto a fração de p120 catenina associada à membrana encontraram-se menores nos animais submetidos à constrição. Já o tratamento diário com GDNF conseguiu prevenir esta queda. Assim, pode-se dizer que o GDNF pode prevenir as mudanças na dinâmica destas moléculas de adesão, que segundo os autores, podem representar alterações nos padrões de sinalização a nível medular em quadros de dor neuropática. O tratamento diário com GDNF também conseguiu prevenir a hiperalgesia térmica ao calor, presente nos animais CCI. Desta maneira, pode-se inferir que o tratamento com GDNF evitou o surgimento de alterações sensoriais, assim como a queda nos níveis de E-caderina e p120 associada à membrana em animais submetidos a este modelo de dor. Com o pré-tratamento destes animais com anticorpo anti E caderina, a neurotrofina perdeu seu efeito antihiperalgésico, indicando o papel fundamental da E-caderina no efeito antinociceptivo do GDNF. Além disso, o uso do anticorpo também aboliu o aumento da p120 catenina associada à E-caderina. Então, o GDNF possui um potencial para o manejo da dor neuropática, devido, pelo menos em parte, à sua associação com moléculas de adesão responsáveis pela estabilização de junções sinápticas, evitando sua diminuição e permitindo o equilíbrio entre as frações localizadas no citosol e na membrana de p120 catenina. Tal associação permite com que haja associação da p120 catenina e da E-caderina, de modo a estabilizar sinapses já formadas e também a reforçar adesões mais frouxas, tornando-as mais fortes. Por fim, tais alterações na dinâmica de moléculas de adesão não sejam os únicos fatores relacionados com o surgimento da dor em casos de neuropatia, mas há indícios de

que estejam envolvidas nas mudanças de sinalização presentes nestes casos. Assim, a regulação de sua atividade e localização, com o GDNF, por exemplo, pode significar mais uma alternativa no manejo da dor neuropática. Referências: Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor Attenuates Neuropathic Pain in a Mouse Model of Chronic Constriction Injury: Possible Involvement of E-cadherin/p120ctn Signaling. Wang et al., J Mol Neurosci, epub ahead of print, 2014; The neural cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands. Paratcha; Ledda; Ibáñez. Cell, 113 (3), 2007; The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. Takahashi, M. Survey, 12 (4), 2001; The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. Takahashi, M. Cytokine and Growth Factor Reviews 12 (2001) 361-373.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/tratamento-com-gdnf-restitui-os-niveis-de-e-caderina-e-p120-catenina-em-modelo-de-dor-neuropatica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.