

Introdução

Atualmente, o principal quimioterápico utilizado no tratamento do câncer de mama, bem como do câncer de ovário é o taxano paclitaxel. Apesar da sua eficácia em combater células cancerígenas, esse quimioterápico induz neuropatia em cerca de 70% dos pacientes que o utilizam. O maior desafio encontra-se no fato que esses indivíduos sentem dor e o tratamento para esse tipo de neuropatia é ineficaz ou inexistente. Os axônios dos nervos periféricos são os principais componentes afetados pelos quimioterápicos. Eles podem ser compostos por fibras nervosas periféricas sensitivas e motoras. As fibras sensitivas são responsáveis por captar estímulos térmicos, mecânicos ou químicos. Quando sensíveis, por exemplo frente à exposição a um quimioterápico, esses estímulos podem ser interpretados como dor no cérebro. O gânglio da raiz dorsal (GRD) é o local onde ficam os corpos celulares das fibras aferentes primárias (nociceptores) e as terminações dessas estão entre as lâminas I e IV do corno dorsal da medula espinal, onde ocorre a comunicação entre sistema nervoso periférico e sistema nervoso central. Os nociceptores transmitem o sinal até a medula espinal, liberando neurotransmissores e assim, ativando neurônios de segunda ordem na fenda sináptica. Por fim, os últimos irão por via ascendente projetar estes sinais até tálamo e córtex onde os estímulos são processados e interpretados (Figura 1).

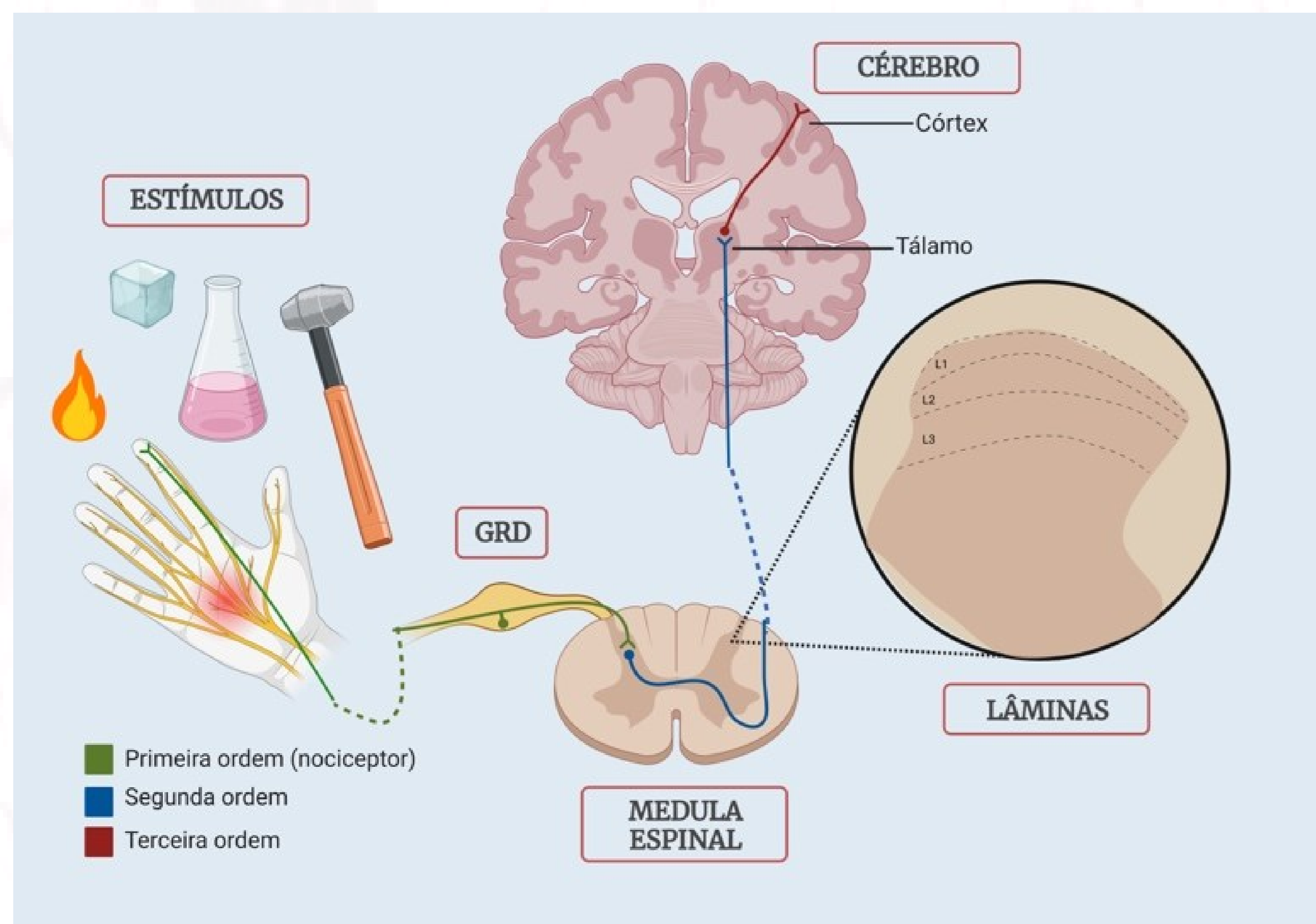


Figura 1 – Via da dor.

O aumento de neurotransmissores e mediadores, estimulado pelo aumento da transmissão sináptica, ativa, no sistema nervoso central, células da glia, especialmente micróglia e astrócitos, as quais liberam citocinas, quimiocinas, e diversos outros mediadores inflamatórios, favorecendo, assim, a neuroinflamação. A neuropatia induzida por quimioterápicos está relacionada com a neuroinflamação do sistema nervoso central. A maioria dos estudos demonstram um papel importante dos neurônios na neuroinflamação induzida pelo paclitaxel, entretanto, a contribuição da micróglia e dos astrócitos nessa condição ainda é pouco compreendida. Assim, considerando que a neuropatia induzida pelo paclitaxel é associada com a neuroinflamação, nós investigamos o efeito do paclitaxel sobre a ativação dessas células neuroimunes (Figura 2).

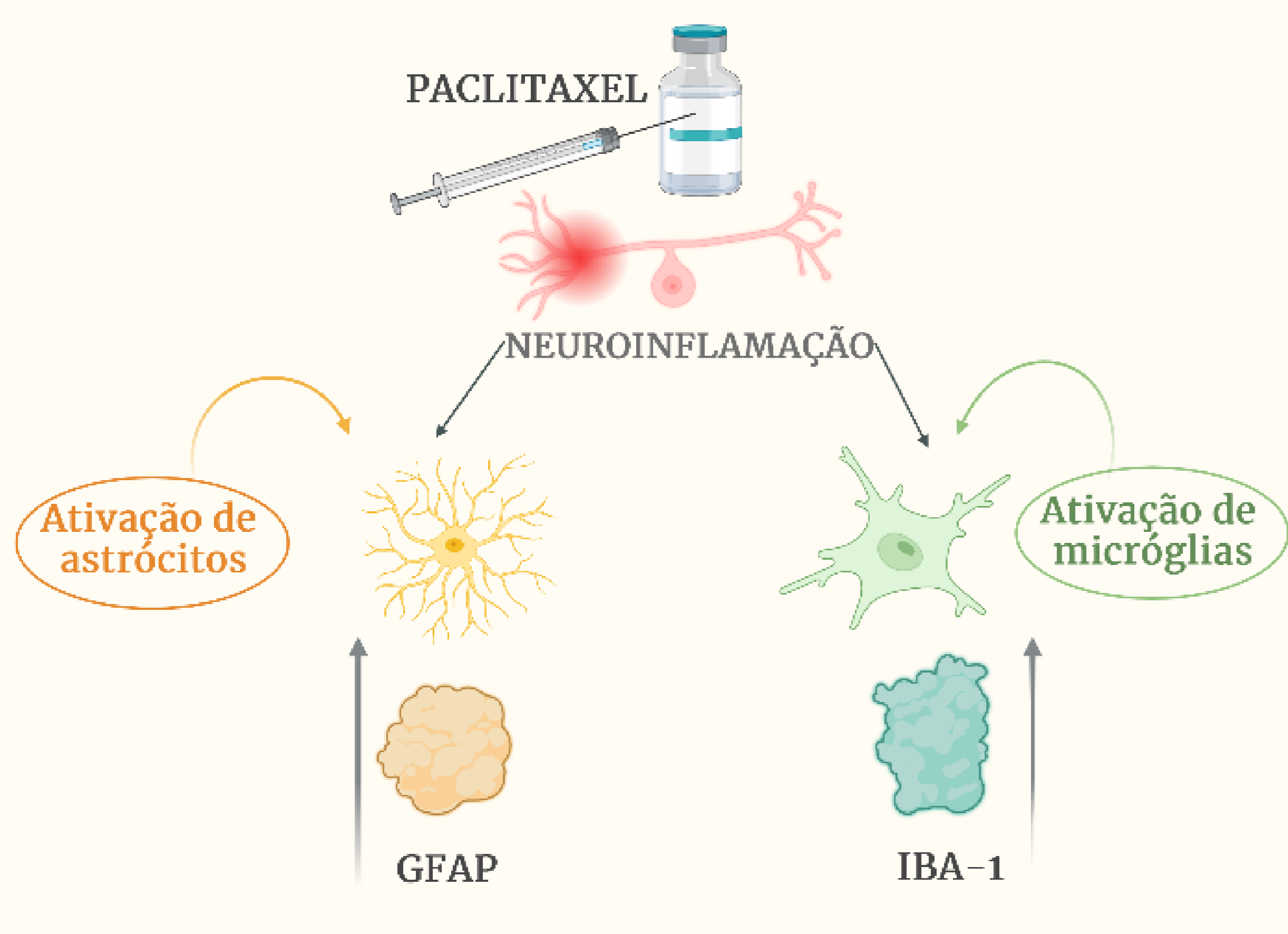


Figura 2 - Levantamos a hipótese de que a neuropatia induzida pelo paclitaxel pode ter a participação de células da glia (astrócitos e micróglia), o que é evidenciado pela ativação dessas células.

Métodos

Os camundongos (C57BL/6) foram tratados com paclitaxel por via intraperitoneal (4 mg/kg) em dias alternativos (1, 3, 5 e 7). Após o tratamento com paclitaxel, nos dias 7 (início), 28 (pico) e 42 (remissão), foram coletados o corno dorsal da medula espinal para determinação de proteínas relacionadas à ativação de micróglia (IBA-1) e astrócitos (GFAP), pela técnica de Western Blot. CEUA IB - 6857070322

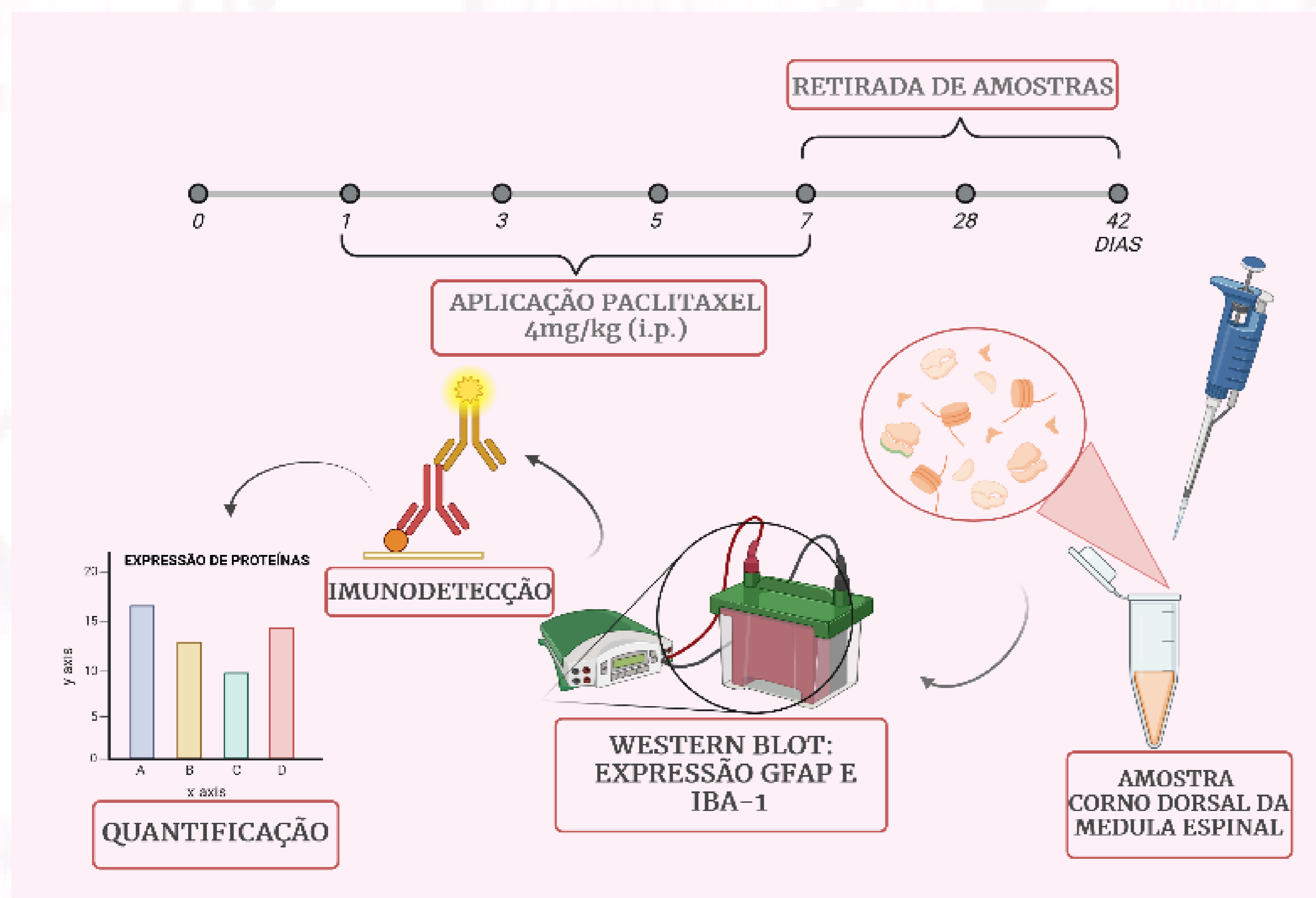


Figura 3 – Delineamento experimental

Resultados

Resultado I

Visto que os astrócitos são importantes para a manutenção da homeostasia do sistema nervoso central e, que o seu estado de reatividade está relacionado com o desenvolvimento e manutenção da neuroinflamação, decidimos avaliar o efeito do paclitaxel neste tipo de célula.

O paclitaxel aumentou significativamente a expressão de GFAP no dia 42

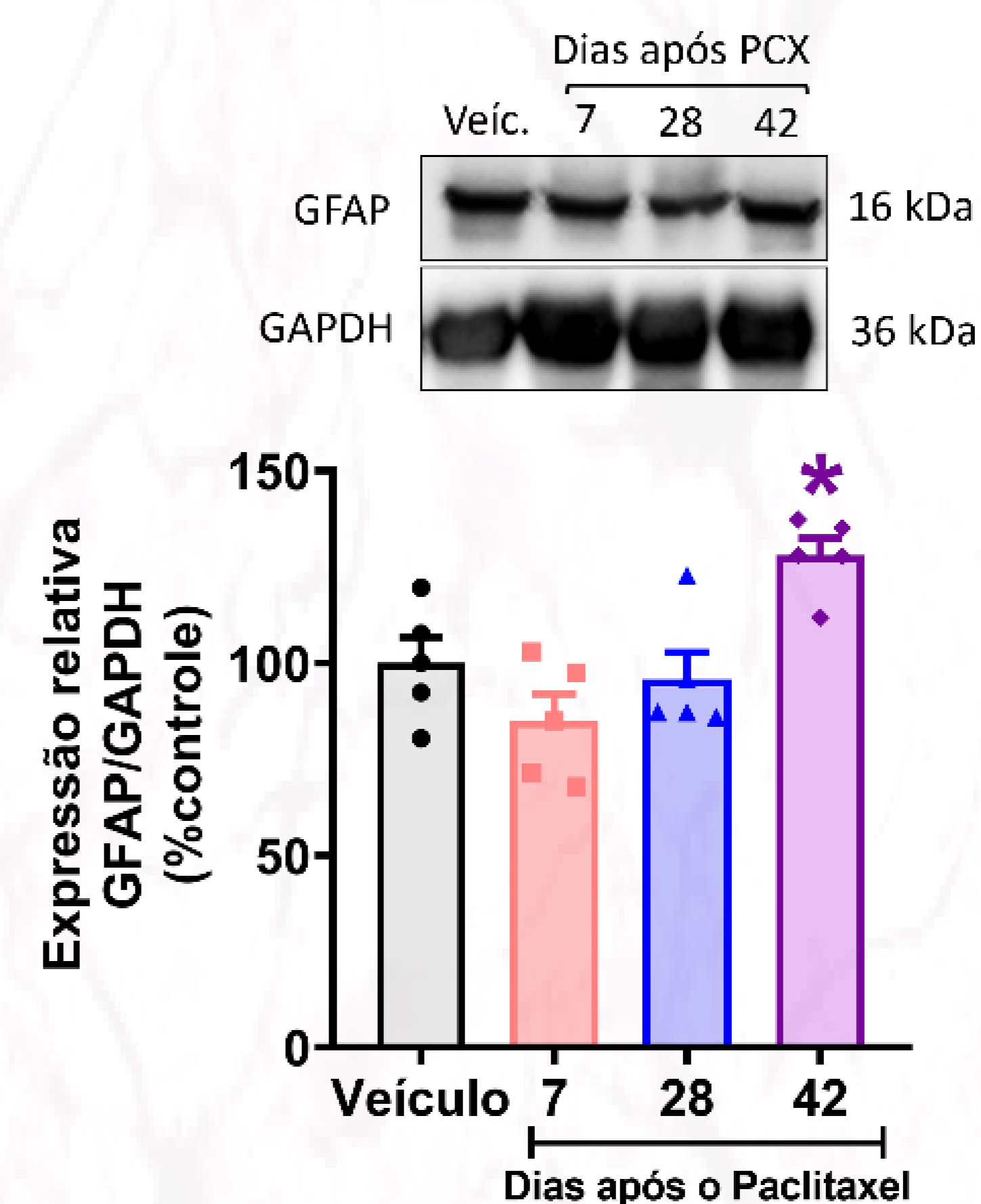


Figura 4 - Efeito do paclitaxel sobre a expressão da proteína GFAP. Os dados foram expressos como a média ± EPM e analisados pela ANOVA de uma via seguida do pós-teste de Tukey. *p<0,05 veículo versus o grupo tratado com o paclitaxel (n= 5).

Resultado II

A micróglia desempenha papel importante na sensibilização central e, a sua ativação precede a ativação dos astrócitos. Por conseguinte, o próximo passo foi avaliar se o paclitaxel também poderia ativar essas células neuroimunes.

O paclitaxel aumentou significativamente a expressão de IBA-1 no dia 42

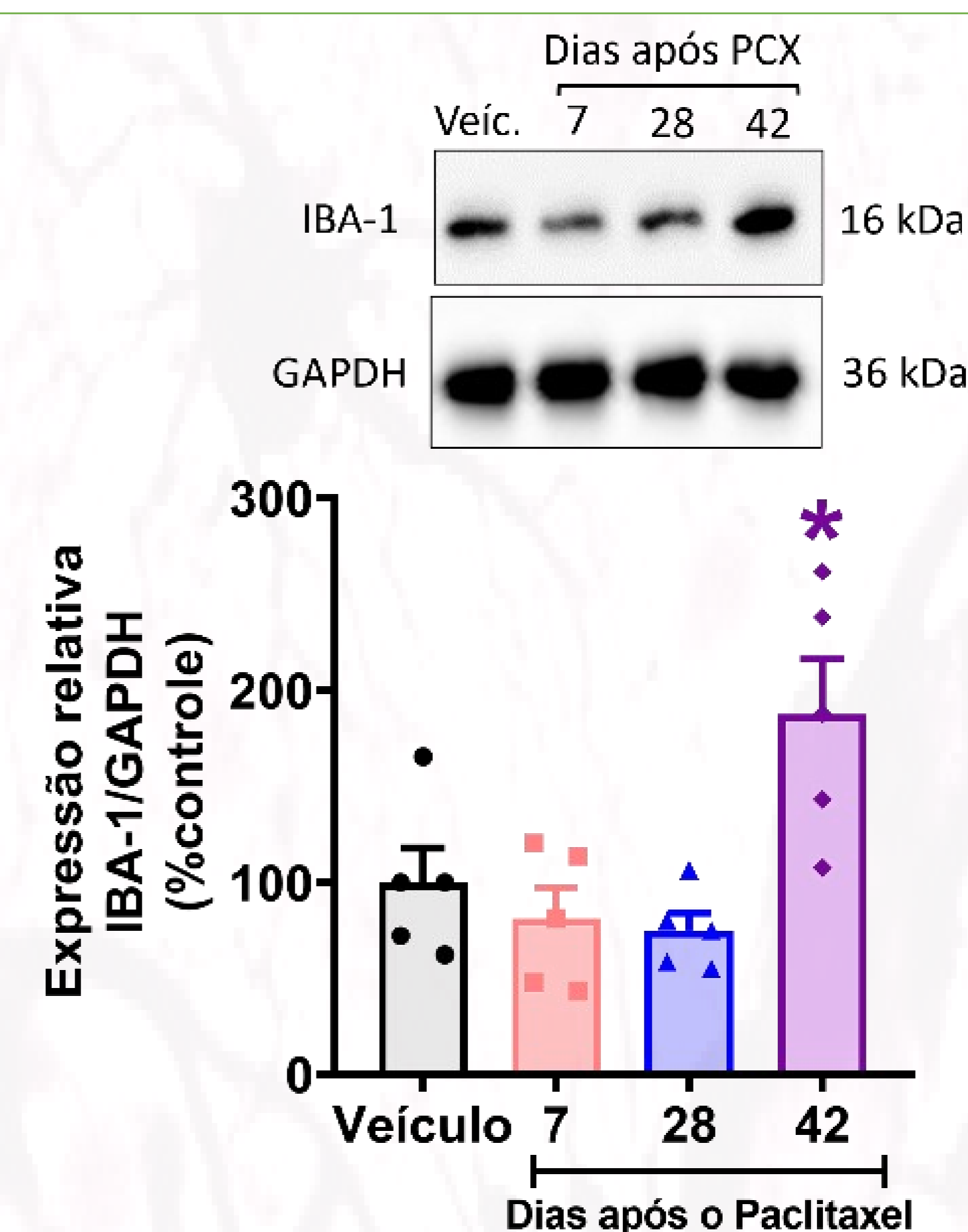


Figura 5 - Efeito do paclitaxel sobre a expressão da proteína IBA-1. Os dados foram expressos como a média ± EPM e analisados pela ANOVA de uma via seguida do pós-teste de Tukey. *p<0,05 veículo versus o grupo tratado com o paclitaxel (n= 5).

Conclusão

Estes resultados demonstram a participação da micróglia e dos astrócitos na remissão da neuropatia induzida pelo paclitaxel. Os dados obtidos até o momento ampliam o conhecimento sobre o papel das células da glia na neuroinflamação induzida pelo paclitaxel, além de abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para a neuropatia induzida por quimioterápicos.

Próximos passos

- Detecção, por imunofluorescência, das células da glia na medula espinal após tratamento com o paclitaxel.
- Avaliar a expressão de marcadores específicos para distinguir os fenótipos das células gliais.

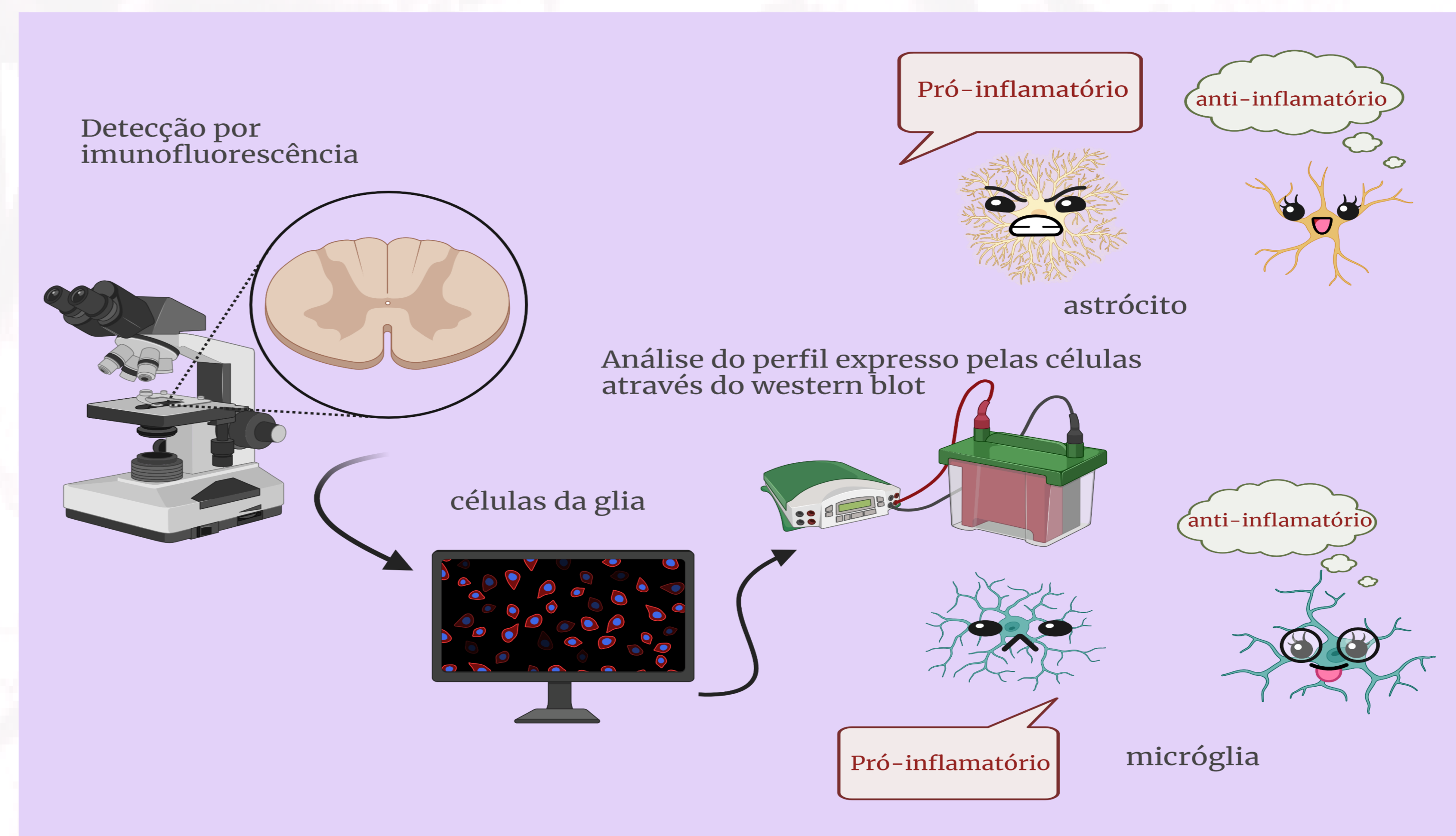


Figura 6 - Próximas etapas a serem desenvolvidas.