



Potencial regenerativo axonal do GM-CSF no Sistema Nervoso Periférico de camundongos C57BL/6

Bruna Toledo Nunes Pereira*, Alexandre Leite Rodrigues Oliveira, André Luis Bombeiro

Resumo

Dada a importância dos macrófagos durante a regeneração nervosa periférica, propomos administrar GM-CSF aos camundongos WT após o esmagamento do nervo, visando elevar a produção e o influxo de macrófagos no local da lesão e, consequentemente, acelerar a limpeza tecidual e a regeneração axonal. Zero, 24 e 48h após o esmagamento unilateral do nervo isquiático, camundongos C57BL/6 (M, 6-8 semanas) foram tratados com GM-CSF (50 ug/Kg, i.p.) ou PBS e sacrificados aos 3, 7, 14 ou 28 dias após a lesão, dal, (n=5/grupo/dia). A análise dos nervos se deu por imunomarcagem de axônios e macrófagos; animais não lesionados foram utilizados como controle negativo (CN). A recuperação motora foi avaliada diariamente, via teste de marcha (sistema CatWalk). Observamos que não houve melhora na recuperação motora dos animais tratados com GM-CSF em comparação ao grupo controle, porém, em nível tecidual, o GM-CSF demonstra ser eficaz na antecipação do processo regenerativo axonal.

Palavras-chave:

Neurorregeneração, GM-CSF, neuroimunologia.

Introdução

A lesão de um nervo periférico prejudica a transmissão de impulsos nervosos, no entanto, se o epi- e perineuro forem preservados, pode ocorrer regeneração axonal, precedida da remoção dos resíduos celulares e da mielina¹. A limpeza tecidual é otimizada por macrófagos, que também contribuem para o processo regenerativo, com a liberação de fatores neurotróficos e angiogênicos¹. Dentre as drogas que induzem a multiplicação desses fagócitos, está o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)². Dessa forma, o presente estudo objetivou elevar a produção e o influxo dos macrófagos no nervo através da administração de GM-CSF, visando acelerar o processo regenerativo após axotomia.

Resultados e Discussão

O GM-CSF não foi benéfico à recuperação motora (Figura 1), mas, comparado ao PBS, aumentou a quantidade de macrófagos aos 7 dal (200%; $p < 0,001$; Figura 2). Comparado ao CN, o pico de macrófagos no grupo GM-CSF se deu aos 7 dal (2800%; $p < 0,001$) e, no grupo PBS, aos 14 dal (1500%; $p < 0,001$). A quantidade de neurofilamentos (Figura 3) não diferiu entre os grupos, contudo, em ambos, observamos queda seguida de duplicação da imunomarcagem ($p < 0,05$) aos 7 dal no grupo GM-CSF e, aos 28 dal, no grupo PBS. A quantidade de GAP43 duplicou aos 7 dal no grupo GM-CSF ($p < 0,001$; Figura 4). Tais períodos foram coincidentes ao pico da marcação.

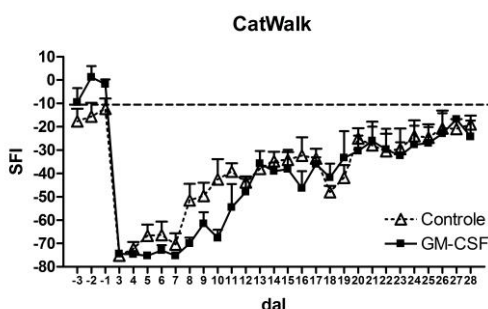


Figura 1. Avaliação motora da recuperação funcional.

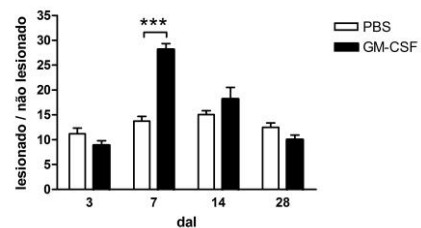


Figura 2. Quantificação de macrófagos no local da lesão.

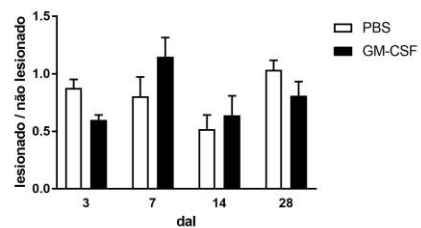


Figura 3. Quantificação de axônios no local da lesão.

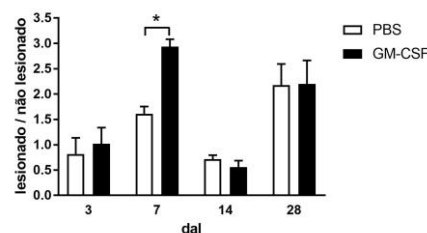


Figura 4. Quantificação da proteína associada ao crescimento axonal (GAP43) no local da lesão.

Conclusões

Em nível tecidual, o GM-CSF demonstra ser eficaz na antecipação do processo regenerativo axonal.

Agradecimentos

Apoio financeiro- FAPESP (2016/03094-4)

¹ Gomez-Sanchez, J.A., et al., Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves. *J Cell Biol*, 2015. 210(1): p. 153-68.

² Bouhy, D., et al., Delayed GM-CSF treatment stimulates axonal regeneration and functional recovery in paraplegic rats via an increased BDNF expression by endogenous macrophages. *FASEB J*, 2006. 20(8): p. 1239-41