

A Neutralização da Neurotrofina BDNF reduz a Hiperactividade Vesical em Ratos com Cistite

Célia Duarte Cruz¹; Rui Pinto²; Bárbara Frias¹; Shelley Allen³; David Dawbarn³; Francisco Cruz⁴

1 - Inst. de Histol. e Emb., Fac. de Medicina e IBMC, Univ. do Porto;

2 - Serviço de Urologia, Hosp. de S. João, Porto, Portugal;

3 - Molecular Neurobiology Unit, University of Bristol, CSSB, Dorothy Hodgkin Building, Bristol, UK;

4 - Serviço de Urologia do Hospital S. João

Correspondência: ccruz@med.up.pt

Introdução

Em modelos animais de cistite observa-se a ocorrência de hiperactividade vesical, para a qual contribui a neurotrofina NGF (factor de crescimento nervoso). A contribuição de outros factores neurotróficos é menos clara. Em particular, o papel desempenhado pela neurotrofina BDNF (factor de crescimento derivado do cérebro) na cistite é desconhecido, apesar de ser o factor neurotrófico mais abundante. O BDNF pode ser produzido na bexiga inflamada e ligar-se ao seu receptor específico TrkB, expresso pelas fibras sensitivas que enervam a bexiga. Neste trabalho, investigámos o papel do BDNF na hiperactividade vesical em animais com cistite.

Materiais e métodos

Foram utilizadas fêmeas Wistar que receberam uma injeção intraperitoneal de ciclofosfamida (200mg/Kg). Os animais foram seguidos durante 3 dias. Durante este intervalo de tempo, os animais receberam injeções intravenosas diárias de soro fisiológico ou TrkB-Ig2, uma proteína recombinante que sequestra o BDNF livre. No 4º dia, os animais foram anestesiados e procedeu-se a cistometrias, após as quais os animais foram perfundidos. Os segmentos espinhais L6 foram recolhidos, pós-fixados e processados para imunorreacção contra a proteína Fos e a forma activa das cínases ERK.

Resultados

Em animais com cistite tratados com soro fisiológico, a frequência das contracções reflexas da bexiga aumentou significativamente de 0.60 ± 0.08 (animais intactos) para 1.17 ± 0.16 ($p < 0.05$). A frequência das contracções diminuiu significativamente em animais com cistite injectados com 100 µg (0.66 ± 0.13 ; $p < 0.05$ versus soro fisiológico) ou com 200 µg de TrkB-Ig2 (0.42 ± 0.31 ; $p < 0.01$ versus soro fisiológico).

No que diz respeito à activação espinhal das cínases ERK, fenómeno que se sabe depender do BDNF, verificou-se que o tratamento intravenoso com TrkB-Ig2 reduz a activação destas enzimas numa forma dependente da quantidade de proteína recombinante injectada. Por último, verificou-se também que a expressão espinhal de c-Fos, um marcador neuronal de nocicepção, era também reduzida pelo mesmo tratamento intravenoso.

Conclusões

Os resultados obtidos demonstram que o BDNF contribui para a hiperactividade da bexiga e dor associadas à inflamação crónica da bexiga. A sua neutralização poderá ter interesse terapêutico no tratamento da cistite.

Financiamento: Bolsa de Investigação JABA Recordati / Associação Portuguesa de Urologia; INComb FP7 HEALTH project no 223234.