

Distribuição e Neuroquímica dos Locais de Ligação de Alta Afinidade para a Toxina Botulínica na Bexiga

Ana Coelho¹; Paulo Dinis²; Rui Pinto³; Tiago Gorgal³; Carlos Silva⁴;
André Silva³; João Silva³; Célia Duarte Cruz¹; Francisco Cruz²;
António Avelino¹

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

2 - Serviço de Urologia do Hospital S. João;

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

4 - Hospital São João - Serviço de Urologia

Correspondência: anacoelho@med.up.pt

Introdução

A toxina botulínica do tipo A (BoNT-A) tem sido utilizada com sucesso no tratamento da hiperactividade vesical. A especificidade da BoNT-A é devida à presença de receptores membranares (Synaptic Vesicle protein, SV2), expostos durante a exocitose de neurotransmissores. Uma vez internalizada, a toxina sofre alteração conformacional que dissocia as suas cadeias leve e pesada. A cadeia pesada funciona como endopeptidase clivando especificamente a proteína SNAP-25 do complexo de fusão SNARE, bloqueando a libertação de neurotransmissores.

Objectivos

No presente trabalho, foi estudada a distribuição do SV2 e da SNAP-25 na bexiga de três espécies diferentes incluindo a humana. A neuroquímica das estruturas sensíveis à BoNT-A foi investigada utilizando marcadores de fibras parassimpáticas, simpáticas e sensitivas.

Materiais e Métodos: Bexigas humanas foram colhidas de doadores cadavéricos (19-65 anos) com autorização do Comité de Ética do HSJ. Bexigas de Rato e Cobaio foram injectadas com 10U de BoNT-A e recolhidas 1, 3, 8, 15 dias e 1 mês (Rato) e 1, 3 e 8 dias (Cobaio) após. Cortes histológicos foram processados para imunohistoquímica contra SV2, SNAP-25 (clivada e não clivada), transportador vesicular da acetilcolina (VACHT), tirosina hidroxilase (TH) e péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP).

Resultados

Fibras marcadas para SV2 e SNAP-25 foram encontradas na mucosa e na camada muscular de todas as espécies. Em humano, as fibras imunoreactivas para estas proteínas são mais abundantes na zona do trígono e nas bexigas de indivíduos mais jovens. Foi observada extensa co-localização de ambas as proteínas. Não foi encontrada marcação em células epiteliais ou musculares. SV2 e SNAP-25 revelaram maior co-localização com fibras parassimpáticas do que com fibras simpáticas ou sensitivas. Na bexiga humana, foi encontrado um denso plexo colinérgico sub-urotelial que não foi observado em roedores. A marcação de SNAP-25 clivada em animais tratados com BoNT-A revelou fibras dispersas em todos os intervalos de tempo analisados no rato (24h-1 mês) e abundante número de fibras na camada muscular do cobaio (24h-1 semana). A marcação para a SNAP-25 clivada é mais abundante em fibras marcadas com VACHT.

Conclusões

I) Os alvos actualmente conhecidos para a BoNT-A encontram-se exclusivamente em fibras nervosas. II) Alvos da BoNT-A e produtos da sua acção são mais abundantes em fibras parassimpáticas colinérgicas. Financiamento: Allergan