

CB. Modulação do perfil de células dendríticas através do uso de carreadores lipídicos nanoestruturados

Diego Messalle Ribeiro¹, Ludmilla Silva Pereira¹, Leonardo Delello Di Filippo¹, Breno Vilas Boas Raimundo¹, Karen Cristina Oliveira¹, Letícia de Aquino Penteado², Víctor Hugo Nascimento¹, Fernanda Ragonese¹, Marlus Chorilli¹, Alexandra Ivo de Medeiros¹.

¹ Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho - UNESP

² Universidade de São Paulo - USP

Introdução: Descobertas recentes mostraram que os regimes de tratamento podem levar à morte celular imunogênica (ICD) ou não imunogênica (NICD). Os indutores de NICD podem promover o acúmulo de células apoptóticas (ACs) no microambiente tumoral (TME), e as células dendríticas (CDs) desempenham um papel importante durante a depuração dessas células, conhecido como eferocitose. A eferocitose dos ACs tumorais leva à produção de mediadores anti-inflamatórios que suprimem o TME. A atividade metabólica é essencial para a produção de citocinas pelas células imunes. Estudos recentes do nosso grupo demonstraram que a glicólise é desencadeada durante a eferocitose dos Renca-ACs, levando as CDs a um perfil tolerogênico. **Objetivo:** A hipótese desse estudo é que Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN) incorporados com inibidores metabólicos podem mudar o perfil de CDs para um perfil imunogênico após a eferocitose de ACs tumorais. **Metodologia:** Camundongos BALB/C foram injetados com 1×10^6 células Renca (s.c) e após cerca de 30 dias os animais foram tratados com doxorubicina (DX) (10mg/kg i.p). Após 3 dias, DCs oriundas do TME foram isoladas por seleção positiva utilizando microesferas magnéticas (CD11c+), sendo em seguida a expressão de MHC-II, CD86 e PDL-1 avaliados por citometria de fluxo. A partir do homogenato dos tumores, citocinas do TME foram dosadas por ELISA. Os testes *in vitro* de viabilidade celular utilizando CLN foram realizados na proporção de 10^7 - 10^{13} nanopartículas em 5×10^5 DCs. Além disso, avaliou-se a eficiência de internalização de CLN por CDs utilizando o corante DiOC18(3) (DIO). **Resultados e Discussão:** Os resultados obtidos *in vivo* indicam uma tendência à supressão de CDs, mediante a um a redução na expressão de MHCII (~50%) e CD86 (~20%) no grupo tratado com DX, quando comparado ao grupo não tratado (~85% e ~80%, respectivamente). Em relação às citocinas, houve um aumento de 40% na produção de IL-6 comparando-se o grupo tratado com o não-tratado. Considerando que achados anteriores demonstram que a via glicolítica estava envolvida na expressão de PDL-1, IL-10 e IL-6, avaliamos inicialmente a viabilidade de DCs utilizando CLN *in vitro*, visando futuramente a entrega direcionada de fármacos à população CD11c+. Os testes de citotoxicidade demonstraram viabilidade celular de CDs acima de 90% utilizando-se proporções de 10^7 - 10^{10} nanopartículas. A internalização demonstrou incorporação em 95% das células viáveis. **Conclusão:** Os resultados parciais demonstram que o tratamento com DX parece inibir parcialmente a ativação de CDs no TME resultando em perfil tolerogênico. O tratamento com CLN pode ser uma proposta promissora para o tratamento direcionado mediante a baixa citotoxicidade e eficiente capacidade de internalização. Como perspectivas, nossos experimentos serão conduzidos para validar os testes de reprogramação metabólica utilizando oxamato de sódio associado nas CLN.

Palavras-chave: Células dendríticas, Imunometabolismo, Transportadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN).