

## **Macrófagos esplênicos comunicam-se com o fígado na inflamação sistêmica aguda**

Caroline Martins de Matos, Jessica Ribeiro Nunes, Giovana Cassone Salata, Luciana Biagini Lopes, Carlos Henrique Serezani, Alexandre Alarcon Steiner.

Universidade de São Paulo – USP- São Paulo (SP), Brasil.

**Objetivo:** Um estudo recente do nosso laboratório revelou que o baço não é a principal fonte de TNF circulante na inflamação sistêmica, porém, desempenha um papel importante na regulação da produção de TNF por macrófagos e neutrófilos do fígado. A fim de analisarmos a influência de macrófagos do baço modulando sinais de produção de TNF e IL-10 por células hepáticas e pulmonares na inflamação sistêmica aguda, desenvolvemos um modelo experimental que torna possível a avaliação deste efeito em um contexto de depleção órgão específica de macrófagos esplênicos.

**Métodos:** Utilizamos animais transgênicos (CRE-lox) nos quais a presença fenótipo-específica do receptor humanizado de toxina diftérica nos macrófagos permite que esses sejam depletados pela exposição à toxina diftérica. A esta ferramenta genética associamos o uso de uma plataforma lipossomal de liberação controlada, que permite a entrega e retenção da toxina diftérica no baço, permitindo, assim, uma depleção órgão-específica de macrófagos esplênicos. Após 24 h da administração do lipossoma carregado com toxina diftérica, os animais foram desafiados com LPS (1mg/kg i.p.). Aos 90 min pós-LPS, tecido hepático e pulmonar foram coletados e neles foi determinada a expressão de citocinas por qPCR.

**Resultados:** Nos animais transgênicos, microinjeções de lipossoma carregado com toxina diftérica no baço resultaram na depleção de dos macrófagos residentes neste órgão, sem indícios de depleção de macrófagos hepáticos ou lesão esplênica. Não houve alteração significativa no número de neutrófilos nesses órgãos. Passamos, então, à investigação de como a depleção dos macrófagos do baço afetaria a resposta do fígado e dos pulmões frente ao desafio com LPS. A depleção atenuou a elevação na expressão hepática de *Tnf* e *Il10*. Por outro lado, a depleção de macrófagos no baço não alterou a expressão de *Tnf* ou *Il10* nos pulmões.

**Conclusão:** Com o desenvolvimento de uma metodologia de depleção sítio específica de macrófagos esplênicos, demonstramos que a regulação da inflamação sistema pelo eixo espleno-hepático depende de sinais enviados por macrófagos do baço.

**Apoio financeiro:** FAPESP e CNPq.