

Avaliação do potencial imunomodulador de células-tronco mesenquimais (MSC) superexpressando fator inibitório de leucemia (LIF) em modelo de choque endotóxico

Alâna Costa Oliveira¹, Luiza Carolina França Opretzka¹, Cassio Santana Meira², Emanuelle Souza Santos³, Milena Botelho Pereira Soares¹

¹ Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador (BA)

² Instituto SENAI de Inovação em Sistemas Avançados em Saúde, Centro Universitário SENAI/CIMATEC, Salvador (BA)

³ União Metropolitana de Educação e Cultura (UNIME), Lauro de Freitas (BA).

Objetivo: A presente investigação visa avaliar o potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais superexpressando fator inibitório de leucemia (MSC-LIF) em modelo de endotoxemia.

Métodos: Inicialmente, investigou-se a atividade anti-inflamatória sobre a produção de óxido nítrico (NO) e citocinas (IL-6, IL-10, IL-12 e TNF- α) em cultura de macrófagos estimulados com LPS + IFN- γ , utilizando os métodos de Griess e ELISA, respectivamente. Em seguida, o efeito terapêutico das MSC-LIF foi avaliado em diferentes doses (1×10^6 , 5×10^5 e $2,5 \times 10^5$) em modelo murino de choque endotóxico induzido por uma dose letal de lipopolissacarídeo (LPS).

Resultados:

Nos ensaios *in vitro* de co-cultura, a MSC-LIF demonstrou atividade anti-inflamatória, inibindo em 95% a produção de óxido nítrico na concentração de 1×10^6 células. Comparada à MSC não modificada, a MSC-LIF reduziu a ativação de macrófagos peritoneais estimulados com LPS + IFN- γ , resultando na diminuição da produção das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-12, além de um aumento na produção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória. Notavelmente, houve um aumento estatisticamente significativo (* $p < 0,001$) na produção de IL-6, sugerindo um possível efeito estimulador da MSC-LIF sobre a produção dessa citocina em macrófagos ativados. Por fim, no modelo de choque endotóxico, observou-se que os animais transplantados com a dose de 1×10^6 MSC-LIF apresentaram uma taxa de sobrevivência de 100% ao final do experimento, enquanto os animais transplantados com a mesma densidade celular de MSC não modificadas apresentaram apenas 50% de sobrevivência. No entanto, é importante notar que até mesmo a menor dose de MSC-LIF ($2,5 \times 10^5$) alcançou uma taxa de sobrevivência superior a 50%, destacando assim o potencial terapêutico promissor dessa linhagem.

Conclusão: As células MSC e MSC-LIF apresentam efeito terapêutico em ensaios *in vitro*, assim como efeito protetor em modelo de choque endotóxico. Esses achados destacam a relevância das células mesenquimais, especialmente da MSC-LIF, como candidatas promissoras para intervenções terapêuticas em contextos inflamatórios, ressaltando a necessidade de estudos adicionais para uma compreensão abrangente de suas aplicações clínicas.