

Título: A curina inibe a ativação dos macrófagos e o recrutamento de neutrófilos em um modelo murino de inflamação induzida por lipopolissacarídeo

Autor(es) Jaime Ribeiro Filho*; Danielle Ingrid Bezerra de Vasconcelos; Márcia Regina Piuvezam; Patrícia Torres Bozza

E-mail para contato: jaimeribeirofilho@hotmail.com

IES: UNESA / Rio de Janeiro

Palavra(s) Chave(s): curina; alcaloide bisbenziloquinolínico; inflamação; LPS; mediadores inflamatórios

RESUMO

A inflamação é uma resposta do organismo a um dano tecidual caracterizada por alterações bioquímicas, vasculares e celulares, que tem como objetivo restaurar a homeostase tecidual. Os macrófagos desempenham um papel essencial na imunidade, funcionando como detectores iniciais de sinais inflamatórios, tais como lipopolissacarídeo derivado de bactérias (LPS). Os macrófagos ativados liberam mediadores inflamatórios que causam o recrutamento de neutrófilos, e a comunicação cruzada entre estas duas células está associado com o desenvolvimento de doenças inflamatórias. A Curina é um alcaloide bisbenziloquinolínico que é isolado a partir da planta *Chondrodendron platyphyllum* (Menispermaceae). Estudos recentes demonstraram os efeitos antialérgicos, analgésicos e antiinflamatórios da curina em doses não-tóxicas. No entanto, os mecanismos subjacentes a estes efeitos permanecem por ser elucidados. Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos da curina na ativação de macrófagos e no recrutamento de neutrófilos em um modelo murino de inflamação induzida por LPS. Para tanto foram utilizados protocolos estabelecidos de pleurisia induzida por LPS, em que camundongos C57Bl/6 foram pre-tratados com a curina (2,5 mg/kg) antes do desafio com LPS. Os neutrófilos foram coletados 4h após o desafio e a contagem foi realizada por microscopia ótica. A partir do sobrenadante foram feitas dosagens de citocinas características. Paralelamente, macrófagos peritoneais foram coletados, mantidos em cultura e estimulados *in vitro* com LPS, após pré-tratamento com diferentes concentrações da curina. Quatro horas após o estímulo, os sobrenadantes foram coletados e as citocinas foram dosadas por ELISA. A Curina inibiu significativamente o recrutamento de neutrófilos para o lavado pleural, o que foi associado com a inibição da produção de citocinas inflamatórias, tais como TNF - α , IL - 1 β , IL - 6, MCP - 1 e com a inibição de leucotrieno B4 no lavado pleural. A Curina inibiu a produção de TNF - α , IL - 1 β , IL - 6 e de NO por macrófagos estimuladas com LPS *in vitro*, e verapamil, um antagonista de canal de cálcio apresentou efeitos semelhantes na produção de TNF - α e IL - 1 β por macrófagos, sugerindo que a curina desempenha um efeito inibitório sobre a ativação de macrófagos, que resulta, pelo menos em parte, da inibição do influxo de cálcio. Em conclusão, a curina apresentou efeitos anti inflamatórios que são associados com a inibição da ativação de macrófagos, através de mecanismos que envolvem a inibição de citocinas inflamatórias, LTB4, NO e do influxo de Ca²⁺, confirmando que este alcaloide tem o potencial de utilização no desenvolvimento de drogas antiinflamatórias.