



## XXVII Comunicaciones Científicas y Tecnológicas

Orden Poster: CM-009 (ID: 2216)

**Autor: Gorostegui, Renzo Nahuel**

**Título: Evaluación del efecto inmunomodulador de la noradrenalina sobre monocitos humanos como modelo de estudio en el tratamiento de la sepsis**

Director: Rodriguez, Juan Pablo

Co-Director: Melana Colavita, Juan Pablo

Palabras clave: sepsis,BMDM,ipopolisacárido,norepinefrina,citoquinas

Área de Beca: Cs. De La Salud

Tipo Beca: Evc - Cin

Periodo: 01/09/2021 al 01/09/2022

Lugar de trabajo: Facultad De Medicina

Proyecto: (18I008) Efectos anti-inflamatorios y antiapoptóticos de Dexmedetomidina en un modelo pre-clínico de sepsis.

### **Resumen:**

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Aunque su etiología es desconocida, se sabe que sobreviene a una inadecuada respuesta a la infección y puede conducir a un fallo multiorgánico. Este cuadro puede comprender rasgos tanto proinflamatorios como inmunosupresores, y si bien el fenotipo hiperinflamatorio puede tener claros efectos nocivos, su atención se ha desplazado, en parte, hacia el papel perjudicial de la inmunosupresión inducida por sepsis, considerando que esta inmunoparálisis se asocia a un pronóstico desfavorable. La noradrenalina (NA) es el principal tratamiento actual de estabilización hemodinámica, administrada prácticamente a todos los pacientes con shock séptico y otras afecciones inflamatorias sistémicas graves. Si bien numerosos trabajos en distintos modelos celulares muestran los efectos antiinflamatorios *in vitro* primordiales de la NA, existen controversias dependientes del modelo usado. Los datos *in vivo* en animales sobre los supuestos efectos inmunomoduladores de la norepinefrina son muy escasos y los datos *in vivo* en humanos son inexistentes.

En el presente trabajo se evaluaron los efectos inmunomoduladores de NA en un modelo *in vitro* de macrófagos murinos, con el objeto de generar información que determine el rol de NA en el tratamiento de esta afección. Los macrófagos se obtuvieron por diferenciación celular en cultivo primario, a partir de precursores de médula ósea murina. Para determinar la concentración de trabajo de NA y citoquinas, se usó el Kit de viabilidad luminiscente CellTiter (Promega). Posteriormente se utilizó RT-qPCR para evaluar la expresión de genes implicados en la respuesta farmacológica a NA en macrófagos.

Los resultados obtenidos muestran que concentraciones de NA superiores a 10  $\mu$ M inducen reducción de la viabilidad de macrófagos en 24 h de exposición. En orden de evaluar las propiedades inmunomoduladoras per se de NA, las células macrofágicas obtenidas fueron pretratadas con NA (10 mM) por 3 h y posteriormente desafiadas en diferentes condiciones proinflamatorias. Luego, los macrófagos fueron incubados por 24 h a diferentes concentraciones de NA, y se realizó la cuantificación relativa de la expresión del ARNm de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, utilizando GAPDH como gen housekeeping. NA no indujo reducción significativa de la liberación IL-23 o TNF-alfa en las dos condiciones proinflamatorias ensayadas. En contraste, se observó una prominente disminución en la expresión de IL-6 por acción de NA. Estos resultados preliminares serían compatibles con la idea de una inducción de polarización a Macrófagos M2, que podría replicarse en el contexto *in vivo* de pacientes sépticos.

La profundización de esta línea de investigación, particularmente centrada en el mecanismo de acción de NA (u otras catecolaminas) sobre receptores adrenérgicos macrofágicos, ha de aportar información útil que dilucide la inducción de inmunoparálisis en células clave del sistema inmune (Células presentadoras de antígeno, Células B o T) y simultáneamente, mejore la implementación farmacológica de uso de NA en pacientes con distintos cuadros o fases de sepsis.