

## **Efeito do bosutinibe na neuroinflamação em modelo de sepse experimental..**

Sepse é a resposta imunológica descontrolada de um organismo a um agente infeccioso, podendo levar o hospedeiro a óbito. Acomete uma grande porção de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva, sendo a causa do desenvolvimento de encefalopatia associada à sepse, síndrome neurológica grave decorrente do quadro séptico. Assim, a fim de reverter essa persistente patologia, realça-se a necessidade de elaborar novas abordagens terapêuticas. Visando seu caráter inflamatório sistêmico, essas inovações se baseiam na utilização de fármacos com propriedades imunomoduladoras. Dessa forma, fundamentado em estudos, o uso de inibidores da tirosina quinase – como, o bosutinibe, apresenta potencial terapêutico. O bosutinibe é um fármaco aprovado para o tratamento de leucemia mielóide crônica. O bosutinibe apresentou excelente resposta para a redução da neuroinflamação, redução do recrutamento de leucócitos, de forma a diminuir o escore clínico e aumentar a sobrevida de animais sépticos. Por isso, tenta-se avaliar seu efeito na via molecular do receptor do tipo Toll 4. Seu perfil de toxicidade hematológica é mais favorável, quando comparado a demais inibidores. Para a realização dos experimentos, os camundongos Swiss foram induzidos à sepse por meio de ligadura e punção do ceco (CLP). Os camundongos foram divididos em dois grupos principais: Sham (animais controle da cirurgia) e CLP (animais induzidos à sepse). Esses dois grupos foram divididos novamente entre os que recebem tratamento – bosutinibe na dose de 3 mg/kg diluído em DMSO e salina – e os que não, para fins comparativos. A divisão é, portanto: Sham + bos, Sham + veículo, CLP + bos e CLP + veículo. O tratamento é feito 30 min antes da cirurgia e 6 h após por gavagem. Após a cirurgia, os camundongos recebem o antibiótico meropenem e reposição volêmica. Foram realizadas análises bioquímicas para a quantificação da presença de albumina, creatinina, lactato e ureia nas amostras de sangue coletadas após 24 h. Além disso, foi realizado *western blotting* para analisar a concentração de p-AKT, p-ERK e p-STAT3 – proteínas importantes para a resposta inflamatória, presentes na via de sinalização celular do TLR4. A expressão das proteínas analisadas no tecido cerebral não apresentou redução significativa, apenas a p-AKT demonstrou potencial redução. Os resultados das análises bioquímicas também não demonstraram diferença significativa. Vale ressaltar que as marcações no *Western Blotting* ainda não foram normalizadas com as formas totais das proteínas, nem com as proteínas de controle de carregamento. Mas experimentos são necessários para confirmar os resultados obtidos até o momento.

Apoio Financeiro: CNPq; CAPES; Instituto Oswaldo Cruz (IOC); UNIRIO

Palavras-chave: Sepse; bosutinibe; Neuroinflamação; Imunomodulação.