

Tacrolimus (FK-506) prejudica a migração de neutrófilos e promove maior
susceptibilidade à sepse polimicrobiana

Vanessa de Fátima Borges¹, Leticia Selinger Galant¹, Alexandre Kanashiro¹, Fernanda Vargas e Silva Castanheira¹, Valter Vinícius Silva Monteiro², Ayda Henriques Schneider¹, Diego Ângelo Duarte², Filipe Camargo Rodrigues¹, Ana Carolina Mieko Omoto³, Guilherme Cesar Martelossi Cabinelli², Camila Meirelles de Souza Silva¹, Mikhael Haruo Fernandes de Lima², José Carlos Farias Alves-Filho¹, Joao Paulo de Biaso Viola, Claudio Miguel da Costa Neto², Fernando Queiroz Cunha^{1,2#}

¹Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil;

²Departamento de Bioquímica e Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil;

³Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil;

RESUMO

Objetivos: Investigar os efeitos do FK506 no recrutamento de leucócitos para foco de infecção, produção sistêmica de citocinas e lesões em órgãos.

Metodologia e Resultados: No presente estudo, foi utilizado o modelo de sepse induzida por ligadura e punção cecal (CLP) em camundongos C57. Conforme previamente demonstramos no Fórum de Sepse de 2019, o tratamento (*sc.*) com FK506 (2 mg/Kg) potencializou a falha na migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal, inflamação sistêmica e taxa de mortalidade. A falha na migração de neutrófilos e danos nos órgãos foram associados à menor frequência do receptor quimiotático CXCR2 em neutrófilos circulantes e níveis plasmáticos elevados da quimiocina CXCL2 no plasma. Resultados semelhantes foram encontrados usando animais NFAT KO, sugerindo que o mecanismo imunossupressor do FK506 não é dependente da via do NFAT. Nossos novos resultados *in vitro* demonstraram que a incubação de FK506 aumenta a liberação de CXCL2 por macrófagos derivados de medula óssea tratados com LPS, mas não induz diretamente a internalização de CXCR2 em neutrófilos humanos e células HEK 293 transfectadas. Além disso, investigamos se os receptores IP3 e rianodina, estão envolvidos na liberação de CXCL2 induzida por FK506. Observou-se que apenas a incubação de 2APB, um inibidor do receptor IP3, mas não dantrolene, um inibidor do receptor de rianodina, anulou as propriedades imunomoduladoras do FK506 em macrófagos, sugerindo que este efeito é dependente da liberação de cálcio do retículo endoplasmático para o citoplasma abrindo canais IP3. **Conclusão:** Estes dados indicam que a maior susceptibilidade à infecção de camundongos tratados com FK506 está associada à falha na migração de neutrófilos, devido à disponibilidade reduzida de membrana de receptores CXCR2 em resposta a níveis circulantes exacerbados de CXCL2.