

ANÁLISE FUNCIONAL DE MACRÓFAGOS SENESCENTES - VALIDAÇÃO DE UM NOVO MODELO PARA ESTUDO DO ENVELHECIMENTO CELULAR

Bruno Kendi Makiyama¹, Florencia Maria Barbé-Tuana²

¹Discente do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. E-mail: brunokendi@live.com; ²Docente na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. E-mail: florencia.tuana@pucrs.br

O envelhecimento celular é um processo biológico complexo e universal, caracterizado por alterações morfofuncionais progressivas, conhecidas como hallmarks do envelhecimento. A senescência celular, inicialmente definida como uma parada irreversível do ciclo celular, pode ser desencadeada tanto pelo encurtamento crítico dos telômeros, fenômeno denominado senescência replicativa, quanto por diversos estímulos estressantes, como danos ao DNA causados por agentes genotóxicos, radiação ionizante ou ativação inadequada de oncogenes. Esse estado é caracterizado pela expressão de marcadores moleculares específicos, incluindo as proteínas inibidoras de ciclinas P16 e P21, além da atividade da β -galactosidase associada à senescência (SA- β -Gal), entre outros biomarcadores. Entretanto, a investigação da senescência em macrófagos apresenta desafios particulares, uma vez que essas células naturalmente encontram-se em um estado de quiescência, interrompendo temporariamente seu ciclo celular, mas mantendo capacidade proliferativa e expressão basal de alguns marcadores típicos da senescência. Essa peculiaridade dificulta a análise dos efeitos do envelhecimento sobre as funções dos macrófagos. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo estabelecer e validar um modelo experimental para induzir a senescência replicativa em macrófagos derivados de monócitos (MDMs) e avaliar suas funções e a expressão de determinados marcadores de senescência. Para realizar o projeto, monócitos foram isolados do sangue periférico de doadores jovens saudáveis (20-30 anos) por gradiente de Ficoll e adesão ao plástico, consecutivamente, seguido de diferenciação em MDMs em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro humano e M-CSF e mantidos em cultura por 7 dias. Para induzir a senescência replicativa, as células foram cultivadas por um total de 21 dias. Ao final desse período, foram realizados ensaios para avaliar fagocitose, detecção de quebras de dupla fita no DNA (dsDNA) por microscopia, quantificação dos marcadores P16, P21 e SA- β -Gal por citometria de fluxo, além da análise do comprimento telomérico, após extração de DNA genômico. Os resultados demonstraram que os MDMs senescentes apresentaram redução significativa da sua capacidade fagocítica, encurtamento dos telômeros, acúmulo de dsDNA no citosol e aumento expressivo de P16, P21 e SA- β -Gal. Essas características confirmam os padrões clássicos de senescência observados em outros tipos celulares, validando o modelo experimental desenvolvido para o estudo dos macrófagos senescentes. Este trabalho oferece importantes contribuições para a compreensão dos efeitos do envelhecimento na fisiologia dos macrófagos, especialmente associados à sua função imunológica, e abre novas perspectivas para pesquisas sobre o papel dessas células no envelhecimento e em doenças associadas à idade.

Descritores: Senescência, Macrófagos, Envelhecimento, Biomarcadores.