

## **Células NK e perfil de citocinas inflamatórias no sangue periférico de pacientes com carcinomas avançados**

### **RESUMO**

As células natural killer (NK) são uma das células imunes mais importantes na mediação da resposta antitumoral devido à sua capacidade de reconhecer e eliminar diretamente as células neoplásicas. Devido à sua grande atividade citotóxica, a função das células NK deve ser regulada para evitar danos aos tecidos. Tal regulação é mediada por um engajamento coordenado de receptores ativadores e inibitórios, pelos quais as células tumorais podem usar para escapar da vigilância imunológica. Para tanto, nosso objetivo foi avaliar a frequência e o fenótipo das células NK circulantes em pacientes com carcinomas avançados, bem como a produção sistêmica de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. O sangue periférico de 10 controles saudáveis e de 24 pacientes com carcinomas avançados foi coletado durante ou após o tratamento, quando presente. A frequência e a expressão das moléculas ativadoras (NKp46) e inibitórias (CD158b) dentre as células NK com fenótipos CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> (regulatório) e CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> (citotóxico) foram avaliadas por citometria de fluxo. A quantificação dos fatores secretados presentes no soro foi realizada pela plataforma multiplex Luminex. Pacientes oncológicos apresentaram menor frequência do subtipo citotóxico das NK (CD56<sup>dim</sup> CD16<sup>+</sup>) em comparação com controles saudáveis. Além disso, células NK tidas como regulatórias (CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>) isoladas de pacientes oncológicos exibiram uma expressão significativamente mais baixa de NKp46. As quimiocinas MCP-1, IP10, eotaxin e o fator de crescimento VEGF foram os fatores secretados mais proeminentes detectados no sangue dos pacientes analisados. O teste de correlação mostrou que a IL-12p40 está positivamente correlacionada com células NK CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>. Também observamos uma correlação positiva entre o MCP-1 e o marcador ativador NKp46, e uma correlação negativa entre IP-10 e TNF- $\alpha$  e NKp46. A expressão de CD158b em NK CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> foi positivamente correlacionada com EGF e negativamente correlacionada com MIP-1 $\beta$ . Em conjunto, esses resultados sugerem que os pacientes com câncer exibem perfil NK alterado voltado para um fenótipo menos citotóxico, o que pode contribuir para o desenvolvimento e progressão do tumor. Portanto, direcionar utilizar fatores solúveis específicos relacionados às células NK como alvo pode ser uma abordagem terapêutica relevante para o câncer.

**Palavras-chave:** Células natural killer; carcinoma; citocinas; fatores de crescimento; quimiocinas; coleta de amostras de sangue.