

## AVALIAÇÃO DO EFEITO IMUNOMODULATÓRIO DO GAMA-TERPINENO

Rebeca Liborio dos Santos (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Francieli Maria de Souza Silva Comar (Co-orientadora), Vagner Roberto Batistela (Orientador)  
E-mail: vrbatistela@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

**Área e subárea do conhecimento:** Farmácia/Análise Toxicológica

**Palavras-chave:** Terpenos; Imunomodulação; Resposta imune.

### RESUMO

Este estudo investigou o efeito imunomodulador do gama-terpineno em camundongos BALB-c. Os animais foram tratados com doses de 50 mg/kg e 100 mg/kg de gama-terpineno durante sete dias, e a imunossupressão foi induzida pela administração de ciclofosfamida. O grupo controle recebeu apenas o veículo (Tween 80 a 2%). A resposta imune foi avaliada por meio de contagem de leucócitos e pela resposta de anticorpos humorais, utilizando a técnica de hemaglutinação. Os resultados mostraram que o gama-terpineno, na dose de 100 mg/kg conseguiu atenuar os efeitos imunossupressores da ciclofosfamida, conforme evidenciado pelo aumento no número de leucócitos totais. Além disso, na hemaglutinação, o gama-terpineno na dose de 100 mg/kg apresentou o maior título de anticorpos entre os grupos que foram imunossuprimidos pela ciclofosfamida, sendo maior que o do fármaco de referência (levamisol) e se equiparando com o grupo que não foi imunossuprimido. Esses achados sugerem que o gama-terpineno possui um potencial imunomodulador. No entanto, estudos adicionais são necessários para elucidar o mecanismo pelo qual esse efeito ocorre.

### INTRODUÇÃO

Os compostos sintéticos ou biológicos que possuam a capacidade de alterar de alguma forma o nível de reação do sistema imune, seja na etapa inata ou na adaptativa, são conhecidos como imunomoduladores. Dependendo do tipo de efeito

que provocam eles podem ser classificados em imunossuppressores, aqueles que irão inibir em algum nível a resposta imunológica, ou imunostimuladores, os quais estimulam o aumento da resposta (Nascimento, 2017.) A pesquisa de novos compostos imunomoduladores é crucial devido ao seu potencial farmacológico. Compostos naturais, frequentemente usados na medicina tradicional, são um foco promissor de estudos, pois várias plantas medicinais demonstraram ação imunostimulante. Esses compostos naturais frequentemente apresentam menor risco de efeitos tóxicos e uma maior biodisponibilidade, tornando-os candidatos atraentes para o desenvolvimento de novas terapias imunológicas. (Nascimento, 2017).

O gama-terpineno (GT) ou 1-metil-4-isopropilciclohexadieno-1,4, é um monoterpene monocíclico insaturado, encontrado em plantas como *Thymus vulgaris*, *Protium icariba*, *Origanum onites* e *Citrus deliciosa*. Embora existam relatos na literatura sobre suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (Passos *et al.*, 2015), pouco se conhece sobre seu potencial imunomodulador. Diante do exposto acima, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito imunomodulador do gama-terpineno em camundongos BALB-c imunossuprimidos pela administração de ciclofosfamida.

## MATERIAIS E MÉTODOS

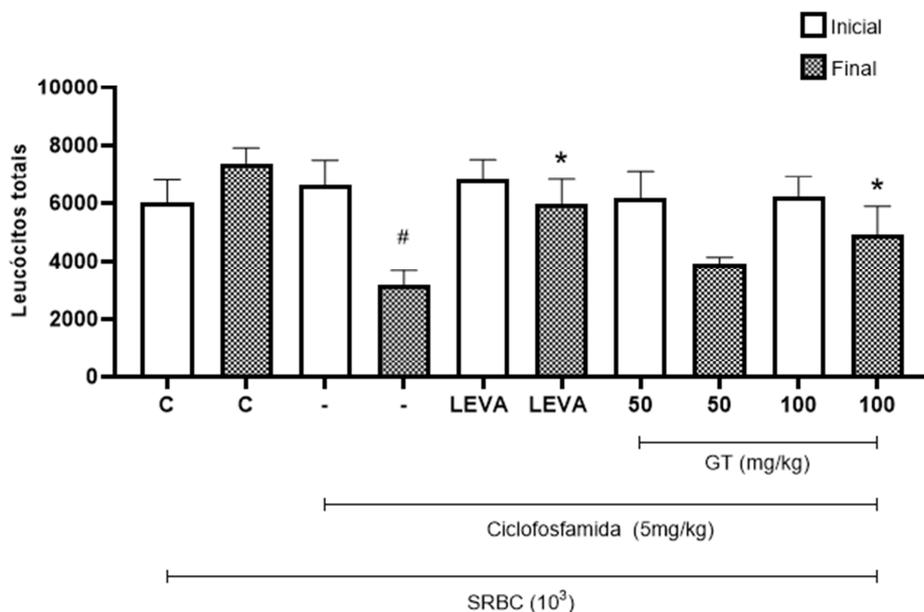
Os camundongos foram tratados por via oral com GT nas doses de 50 mg/kg e 100 mg/kg, administradas por gavagem uma vez ao dia durante sete dias. O grupo controle recebeu Tween 80 a 2%. Nos dias 4, 5 e 6, a imunossupressão foi induzida pela administração de ciclofosfamida (5 mg/kg), uma hora antes do tratamento com GT ou veículo.

Para a imunização, os camundongos receberam uma injeção intraperitoneal de 0,1 mL de sangue de carneiro desfibrinado (SRBC) no dia zero (0). Para a avaliação da resposta imune, coletou-se sangue dos animais nos dias 0 (antes da imunização) e 7 dias após a imunização por meio de punção da veia caudal para determinar a contagem total de leucócitos. No sétimo dia, após a imunização e tratamento dos camundongos, foram coletadas amostras de sangue por meio de punção ocular. As amostras de sangue foram centrifugadas a 2500 rpm durante 10 min em 2 repetições. Os soros foram separados e inativados a 56°C por 30 min. Os níveis de anticorpos foram determinados pela técnica de hemaglutinação.

Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Tukey. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os efeitos do levamisol (LEVA) e GT sobre a contagem de células está apresentado na figura 1. O LEVA conseguiu atenuar os efeitos imunossupressores da ciclofosfamida. Resultado semelhante foi encontrado nos animais tratados com GT 100 mg/Kg, o que indica um potencial imunomodulador desse composto.



**Figura 1.** Efeito do pré-tratamento com  $\gamma$ -terpineno (GT) na migração de leucócitos totais após indução de processo imune por meio de hemácias de carneiro ( $1 \times 10^6$ ).

Conforme visualizado na Tabela 1, na técnica de hemaglutinação, o GT na dose de 100 mg/kg (GT100) apresentou o maior título de anticorpos entre os grupos que foram imunossuprimidos pela ciclofosfamida, sendo maior que o do fármaco de referência (LEVA) e se equiparando com o grupo que não foi imunossuprimido, Os animais tratados com GT 100 mg/Kg apresentaram um maior título de anticorpos quando comparado com os animais tratados com LEVA. O LEVA é um imunoestimulante inespecífico atuando mais sobre as células T, que não produzem anticorpos. Como a técnica depende da interação antígeno-anticorpo, uma menor presença de anticorpos no grupo tratado com LEVA poderia resultar em um título mais baixo (Alves *et al*, 2018; De Melo, 2012).

**Tabela 1.** Efeito do tratamento com  $\gamma$ -terpineno (GT) na técnica de Hemaglutinação, na detecção da presença de anticorpos específicos contra hemácias de carneiro.

\* Animais imunossuprimidos por ciclofosfamida (5mg/kg).

GRUPO	Controle	CICLO*	GT 50*	GT 100*	LEVA*
TÍTULO	1/32	1/16	1/16	1/32	1/16

## CONCLUSÕES

De modo geral, este estudo sugere que o GT possui um potencial imunomodulador. No entanto, estudos adicionais são necessários para elucidar o mecanismo pelo qual esse efeito acontece.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a UEM que propiciou uma bolsa de iniciação para esse projeto.

## REFERÊNCIAS

ALVES, D. F. *et al.* **Métodos de diagnóstico para a doença de Chagas: uma atualização.** Rev. Bras. An. Clin.[Internet], v. 50, n. 4, p. 330-3, 2018.

DE MELO, Alfredo José Ferreira. **Fosfato de levamisol em vacas leiteiras: avaliação como imunestimulador.** Dissertação (Mestrado em Zootecnia). Instituto de Zootecnia. 2012.

PASSOS, F. F. d. B. *et al.* **Prospecção científica e tecnológica: Monoterpeno gama terpineno e atividades farmacológicas,** Revista Gestão, Inovação e Tecnologias, v. 5, n. 2, p. 2103-2112, 2015.

NASCIMENTO, L. K. A. **Atividade imunomoduladora de diferentes extratos obtidos da espécie *Plukenetia volubilis* Linneo (*Euphorbiaceae stricto sensu*).** 99f. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.