



Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

O USO DE ESFEROIDES IMUNOCOMPETENTES COMO PLATAFORMAS PREDITIVAS PARA TRIAGEM DE FÁRMACOS

Caio César Mendes Macêdo¹; Allana Maria de Souza Pereira¹; Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro¹

Ex: ¹Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Laboratório de Imunopatologia e Biologia Molecular, LIBM; Recife/PE

Email do autor principal: caio.mendesmacedo@ufpe.br

INTRODUÇÃO: O desenvolvimento de fármacos possui altas taxas de falha clínica, em parte devido à forte dependência de culturas celulares bidimensionais (2D) para a triagem farmacológica inicial. Por tenderem a falhar na reprodução da arquitetura tecidual e do microambiente imunológico, os modelos 2D podem superestimar resultados de eficácia farmacológica, elicitando a necessidade por modelos mais biofidedignos. Nesse contexto, os esferoides imunocompetentes, um tipo de modelo tridimensional (3D), surgem como ferramentas biomiméticas promissoras ao representarem de forma mais realista a relação entre ambiente tridimensional, células imunes e suscetibilidade farmacológica. Assim, torna-se essencial compreender a aplicabilidade desses esferoides como modelos preditivos na testagem de substâncias. **OBJETIVOS:** Avaliar o potencial de utilização de esferoides imunocompetentes na triagem pré-clínica de fármacos. **MATERIAL E MÉTODOS:** Conduziu-se uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed e Web of Science, abrangendo estudos *open-access* dos últimos 5 anos. A estratégia de busca utilizou a *string* ("*Spheroids*" OR "*Cellular Spheroids*" OR "*Multicellular Spheroids*") AND ("*Immunocompetent*" OR "*Macrophages*" OR "*Monocytes*") AND "*Drug screening*", recuperando 18 produções. Após triagem por títulos e resumos, foram selecionados estudos primários *in vitro* com esferoides integrados a macrófagos/monócitos para *screening* farmacológico. Excluíram-se modelos *in silico*, abordagens restritas à bioengenharia e trabalhos sem testagem de substâncias, resultando em 9 artigos elegíveis para síntese analítica. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Estudos recentes investigam os esferoides imunocompetentes como plataformas preditivas, especialmente na oncologia. A literatura destaca que a complexidade da barreira estromal no ambiente 3D tende a reduzir a eficácia farmacológica obtida em 2D. Em esferoides de câncer de mama (MCF-7), por exemplo, nanopartículas de gefitinib reduziram o metabolismo tumoral em culturas 2D, mas não conseguiram promover efeito expressivo em modelos imunocompetentes tri-componentes (MCF-7 + Fibroblastos Mamários + Monócitos), salientando o potencial de superestimação do modelo bidimensional. Essa resistência também ocorreu em carcinomas de ovário (OVCAR3, OVCAR4, OVCAR8) e células escamosas (CAL33). Em contrapartida, em esferoides de melanoma (A375), a dacarbazina apresentou maior resposta farmacológica com o aumento da complexidade celular da plataforma, um perfil divergente do esperado. Em um modelo autólogo de linfoma folicular com





linfócitos B e T, a adição do microambiente imune permitiu replicar a exaustão de células T e identificar a galectina-9, um produto do nicho imunotumoral, como novo alvo imunoterapêutico potencial. Reforçando a influência do microambiente imune, estudos com esferoides de adenocarcinoma ductal pancreático (PANC-1) demonstraram que a co-cultura de macrófagos no 3D resultou nos modelos mais resistentes à quimioterapia e mais invasivos. Por fim, embora os resultados pareçam indicar que os esferoides imunocompetentes são ferramentas mais biofidedignas para *drug screening*, a carência de modelos validados e os custos frente à cultura 2D limitam sua ampla utilização científica. **CONCLUSÃO:** Os esferoides imunocompetentes apresentam-se como ferramentas promissoras para a testagem de substâncias. Por refletirem de forma mais fidedigna os complexos ambientes teciduais, tais modelos 3D mitigam a simplificação biológica e o risco de superestimação de eficácia farmacoterapêutica observados nas culturas 2D, sugerindo potencial para aprimoramento da predição de respostas farmacológicas na triagem pré-clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Esferoides. Triagem de fármacos. Cultura 3D.

ÁREA TEMÁTICA: Tecnologia Farmacêutica e Desenvolvimento Industrial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BURKHARD, K. M. *et al.* Tumoroid model recreates clinically relevant phenotypes of high grade serous ovarian cancer cells, carcinoma associated fibroblasts, and macrophages. **Acta biomaterialia**, England, v. 213, p. 251–268, 2026. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2026.02.005>.

VIEGAS, J. *et al.* Patient-Derived Melanoma Immune-Tumoroids as a Platform for Precise High throughput Drug Screening. **ADVANCED SCIENCE**, [s. l.], v. 11, n. 48, 2024.

DOMINGUES, M. *et al.* Mimicking 3D breast tumor-stromal interactions to screen novel cancer therapeutics. **EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**, [s. l.], v. 190, 2023.

BIDAN, N. *et al.* Multicellular tumor spheroid model to study the multifaceted role of tumor-associated macrophages in PDAC. **DRUG DELIVERY AND TRANSLATIONAL RESEARCH**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 2085–2099, 2024.

DOBAÑO-LÓPEZ, C. *et al.* Patient-derived follicular lymphoma spheroids recapitulate lymph node signaling and immune profile uncovering galectin-9 as a novel immunotherapeutic target. **BLOOD CANCER JOURNAL**, [s. l.], v. 14, n. 1, 2024.

