



POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO DOS AGONISTAS PPAR- α IN VITRO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RODOLFO DE MELO NUNES

RESUMO

Introdução: Agonistas dos receptores ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa (PPAR- α) podem prevenir dislipidemia e reduzir eventos inflamatórios em doenças reumáticas. Apesar dessas evidências, poucos trabalhos têm investigado quais seriam as células articulares alvo desses agonistas. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi revisar os efeitos dos ligantes PPAR α em fibroblastos, principais células envolvidas nas condições reumáticas. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura, conduzida no período de 2010 a 2020, da língua inglesa, a partir da busca de publicações na base de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed). A seleção dos artigos foi iniciada pela leitura do título, resumo e leitura na íntegra, sendo observados. Das 516 publicações, 288 foram excluídas por duplicidade e 195 por estarem em desacordo com o tema investigado. Dos 33 trabalhos remanescentes lidos integralmente, 11 foram eliminados por não preencherem todos os critérios de inclusão, 18 artigos foram eliminados por não preencherem parcialmente os critérios de inclusão, permanecendo apenas 4 artigos na revisão. **Resultados:** Os estudos revelaram que a adição de WY-14643 e fibrato em meio de cultura contendo fibroblastos inibiu a produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas tais como NO e PGE2 e a ativação de NF- κ B, que são considerados mediadores centrais na iniciação e manutenção da inflamação. Além disso, em meio de cultura contendo fibroblastos e IL-1, uma citocina classicamente pró-inflamatória, a adição de WY-14643 causou uma diminuição da expressão de TNF- α , IL-6, IL-10, e factor de crescimento endotelial vascular (VEGF). Também a adição de FN a um meio contendo fibroblastos e TNF- α reduziu a expressão de IL-6, IL-8, e MCP-1. **Conclusão:** Elas mostraram que os agonistas inibem a ativação dos macrófagos e fibroblastos in vitro mediada por IL-1, TNF e LPS. Portanto, agonistas PPAR-alpha têm potencial anti-inflamatório in vitro, sugerindo um possível potencial in vivo em artrites.

Palavras-chave: agonistas PPAR- α ; macrófagos; fibroblastos; citocinas; in vitro.

1 INTRODUÇÃO

Artrites são doenças crônico-degenerativa associadas ao edema, sinovite, danos à cartilagem e alterações ósseas, além de dores articulares, e incapacidades físicas (KOLASINSKI, et al., 2019). Neste contexto, pesquisadores têm sugerido o uso de agentes hipolipemiantes ou anti-hiperlipidêmicos no tratamento de doenças reumáticas, visando a redução da hiperlipidemia e o risco de doenças cardiovasculares. Além do que, esses medicamentos poderiam atuar no curso dessas doenças, diminuindo a gravidade das doenças reumáticas (LIU et al., 2020).

Estudos mostraram que os genes e receptores PPAR- α estão expressos em diferentes tipos celulares envolvidos no desenvolvimento e manutenção da osteoartrite e artrite, como

macrófagos, sinoviócitos, condrócitos e osteócitos (DEL REY et al., 2019). Entretanto, apesar dessas evidências, poucos trabalhos científicos têm abordado de forma sistemática os efeitos dos ligantes PPAR- α nestas células. Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi revisar os efeitos dos ligantes PPAR α macrófagos e fibroblastos in vitro estimulados por moléculas pró-inflamatórias.

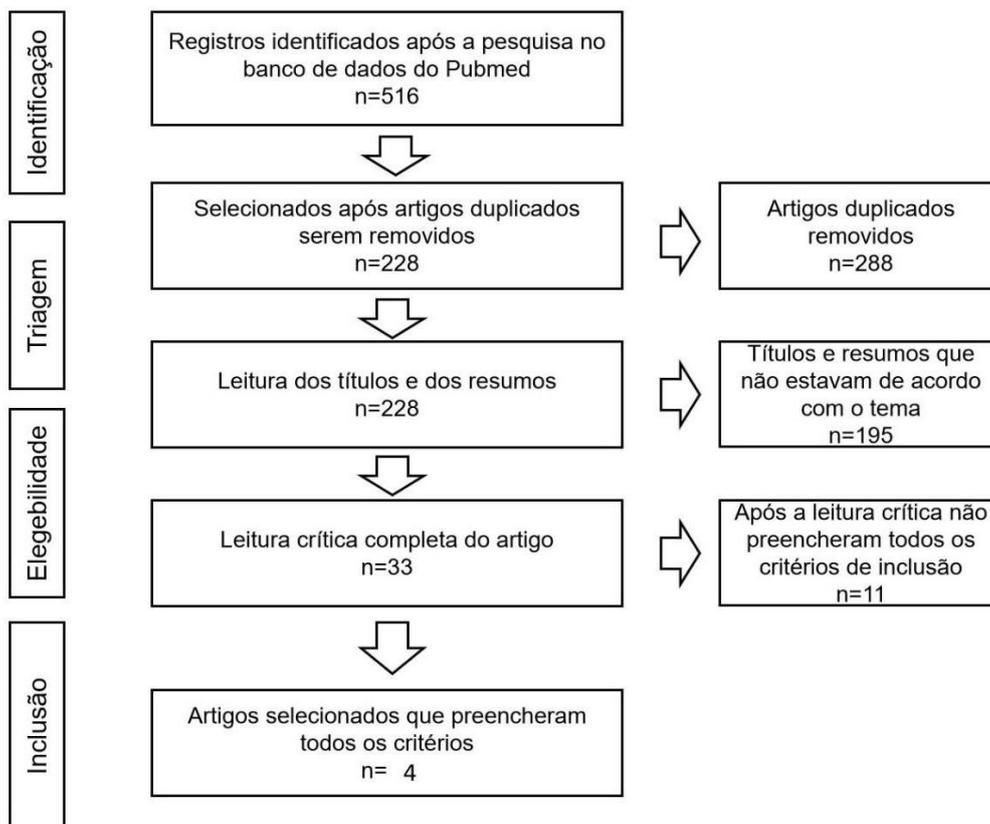
2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura conduzida pela Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (MOHER et al., 2009). O estudo foi realizado a partir da busca de publicações na base de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed), utilizando as seguintes combinações entre as palavras-chave e o operador booleano: “agonist PPAR α and arthritis”, “agonist PPAR α and rheumatoid arthritis” e “agonist PPAR α and osteoarthritis”.

Foram incluídos os artigos publicados nos últimos dez anos (2010 a 2020) e escritos em língua inglesa que abordassem o uso de agonistas PPAR α em macrófagos e fibroblastos in vitro estimulados por moléculas pró-inflamatórias.

A seleção dos artigos foi iniciada pela leitura do título, resumo e leitura na íntegra, sendo observados. Das 516 publicações, 288 foram excluídas por duplicidade e 195 por estarem em desacordo com o tema investigado. Dos 33 trabalhos remanescentes lidos integralmente, 11 foram eliminados por não preencherem todos os critérios de inclusão, 18 artigos foram eliminados por não preencherem parcialmente os critérios de inclusão, permanecendo apenas 4 artigos na revisão (Figura 1).

Figura 1-Fluxograma da revisão bibliográfica



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1 -Efeitos dos agonistas PPAR- α em células conjuntas e macrófagos IL, interleucina; LPS, lipopolissacarídeo; TNF- α , factor de necrose tumoral alfa

Drogas	Concepção do estudo (Experimental)	Concentração	Efeitos	Referências
Fenofibrado	Macrófagos murinos activados por LPS	(10-100) μ M	Anti-inflamatório	PAUKKERI et al., 2013
Fenofibrado	Fibroblastos sinoviais estimulados por TNF- α	25 μ M (Para 72 h)	Anti-inflamatório	DEL REY et al., 2019
WY-14643	Fibroblastos sinoviais activados por LPS	(0, 10, e 100 μ M) (Por 24h)	Anti-inflamatório	HUANG et al., 2016
	Fibroblastos sinoviais activados por IL-1	10 ⁻⁴ M (Por 48h)	Anti-inflamatório	CLOCKAERTS et al., 2012

Fonte: Autoria própria

Os fibroblastos sinoviais semelhantes a macrófagos estão associados à iniciação, progressão, e perpetuação da artrite. Estas células libertam moléculas que contribuem para o influxo de células inflamatórias, dor, danos na cartilagem e stress oxidativo na articulação.

Estudo in vitro demonstrou que quando activados por LPS, os fibroblastos sinoviais aumentam a produção de NO e prostaglandina E2 (PGE2) e activam a NF- κ B (Tabela 1). Para além destes mediadores inflamatórios, o LPS estimula a expressão do mRNA para a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), endotelina-1 (ET-1), e factor de tecido (TF) nos fibroblastos (HUANG et al., 2016). Estas moléculas estão directamente envolvidas na migração de neutrófilos dos vasos para os tecidos durante o processo inflamatório através de papéis na rolagem, activação de integrinas por quimiocinas, adesão estável, e diapedese.

Neste contexto, o LPS pode estimular a secreção de IL-6, IL-1, TNF- α , e a proteína quimiotrática monocitária 1 (MCP-1) nos fibroblastos (HUANG et al., 2016), bem como substâncias responsáveis pela quimiotaxia e pela produção de um gradiente químico que orienta e orienta as células sanguíneas a migrar dos vasos para o tecido.

Na presença de FN (10-100 μ M), os macrófagos reduzem a produção de IL-6 e NO, e a expressão de iNOS, sem interferir na activação de NF- κ B (PAUKKERI et al., 2013). Estes resultados sugerem que os agonistas exógenos PPAR- α podem inibir a actividade inflamatória dos macrófagos através das vias dependentes de iNOS e independentes da NF- κ B.

Um estudo de HUANG et al. (2016) revelou que a adição de WY-14643 (0, 10, e 100 μ M durante 24h) em meio de cultura contendo fibroblastos inibiu a produção de NO e PGE2 e a activação de NF- κ B, que são considerados mediadores centrais na iniciação e manutenção da inflamação. A inibição da expressão de moléculas relacionadas com a migração de leucócitos, para além da secreção de IL-6, IL-1, TNF- α , e MCP-1, também foi observada (HUANG et al., 2016).

Corroborando estas descobertas, em meio de cultura contendo fibroblastos e IL-1, uma citocina classicamente pró-inflamatória, a adição de WY-14643 (10⁻⁴ M por 48h) causou uma diminuição da expressão de TNF- α , IL-6, IL-10, e factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) (CLOCKAERTS et al., 2012). Além disso, a adição de FN (25 μ M para 72 h) a um meio contendo fibroblastos e TNF- α reduziu a expressão de IL-6, IL-8, e MCP-1 (DEL REY et al., 2019).

4 CONCLUSÃO

Em conjunto, esta revisão contribui para a hipótese de que a ativação do receptor PPAR- α por agonistas exógenos promove a inibição dos efeitos pró-inflamatórios desencadeado por citocinas e moléculas inflamatórias em fibroblastos e macrófagos.

REFERÊNCIAS

BASTIAANSEN-JENNISKENS, Y.M.; CLOCKAERTS, S.; FEIJT, C.; ZUURMOND, A.M.; STOJANOVIC-SUSULIC, V.; BRIDTS, C.; DE CLERCK, L.; DEGROOT, J.; VERHAAR, JA.; KLOPPENBURG, M.; VAN OSCH, G.J. Infrapatellar fat pad of patients with end-stage osteoarthritis inhibits catabolic mediators in cartilage. **Ann Rheum Dis**, v. 71, n. 6, p. 1012-1018, 2012.

DEL REY, M.J.; VALÍN, Á.; USATEGUI, A.; ERGUETA, S.; MARTÍN, E.; MUNICIO, C.; CAÑETE, J.D.; BLANCO, F.J.; CRIADO, G.; PABLOS, J.L. Senescent synovial fibroblasts accumulate prematurely in rheumatoid arthritis tissues and display an enhanced inflammatory phenotype. **Immunity & Ageing**, v. 16, n. 1, p. 29, 2019.

HUANG, D.; ZHAO, Q.; LIU, H.; GUO, Y.; XU, H. PPAR- α Agonist WY-14643 Inhibits LPS-Induced Inflammation in Synovial Fibroblasts via NF- κ B Pathway. **J Mol Neurosci**, v. 59, n. 4, p. 544-53, 2016.

KOLASINSKI, S. L. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis Care & Research**, v. 72, n. 2, p. 149–162, 2020.

LIU, Y.; WANG, J.; LUO, S.; ZHAN, Y.; LU, Q. The roles of PPAR γ and its agonists in autoimmune diseases: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, v. 113, n. 3, p. 102510, 2020.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG; Grupo PRISMA. Itens preferidos para revisão sistemáticas e meta-análises: A declaração PRISMA. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p.e1000097, 2009.

PAUKKERI, E.L.; LEPPÄNEN, T.; LINDHOLM, M.; YAM, M.F.; ASMAWI, M.Z.; KOLMONEN, A.; AULASKARI, P.H.; MOILANEN, E. Anti-inflammatory properties of a dual PPAR γ /alpha agonist muraglitazar in in vitro and in vivo models. **Arthritis Res Ther**, v. 15, n.2, p. R51, 2013.