



## EFEITOS DO AGONISTA PPAR $\gamma$ A1 SOBRE A INFLAMAÇÃO PULMONAR

*Luiz Alfredo Roque Lonzetti, Roberta Nunes, Maria Eduarda Signorini Pereira, Fátima de Campos Buzzi, Rogério Corrêa, Nara Lins Meira Quintao, Jose Roberto Santin.*

Ciências Biológicas e da Saúde  
Farmacologia - Farmacologia Geral

Os PPARs (receptores ativados por proliferadores de peroxissoma) são receptores nucleares dispostos em uma família de três isotipos ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ). São receptores nucleares hormonais, de importante atividade anti-inflamatória, formando complexos do tipo ligante-receptor com moléculas específicas, controlando a homeostase lipídica, glicídica, de proliferação celular, inflamatória, dentre outros, mediante expressão gênica. Assim, sabe-se que eles atuam a partir da regulação da transcrição gênica, estimulando-a ou inibindo-a a partir da interação com agonistas-PPAR específicos. No que tange à inflamação, sabe-se que as infecções respiratórias têm ganhado repercussão após a pandemia da COVID-19. Dentre as principais preocupações, está a falta de tratamentos com efetividade e segurança comprovada, sendo esta a motivação para a realização deste estudo. Os agonistas de receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR) têm grande importância na atuação anti-inflamatória por inibirem inúmeros componentes da cascata da inflamação, do nível celular ao vascular. Tais agentes, na inflamação, atuam por meio do mecanismo de “trans-repressão”, bloqueando fatores de transcrição ativados, inibindo inúmeros componentes do processo inflamatório. Assim, o presente trabalho investigou a atividade do agonista PPAR $\gamma$  A1 na inflamação do trato respiratório através do modelo de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) induzido por LPS, tendo como objetivo avaliar a resposta de controle da inflamação gerada a partir da atuação do agonista PPAR $\gamma$  em um modelo animal de inflamação pulmonar (SDRA) induzida por LPS em camundongos, buscando definir, em potencial, a capacidade terapêutica, em modelo animal, de um agonista PPAR $\gamma$  sobre a inflamação pulmonar. Para realização do estudo, foram utilizados camundongos Swiss machos, provenientes do Biotério da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), sendo os experimentos realizados de acordo com o Comitê de Ética no Uso de Animais da UNIVALI (CEUA 005/21). O modelo SDRA foi reproduzido nos camundongos pela instilação intranasal de LPS (4mg/kg), sendo os animais divididos em grupos (Naive, controle negativo/LPS, controle positivo/dexametasona, grupo terapêutico experimental/agonista A1). Em um primeiro momento, os animais do grupo controle positivo receberam dexametasona 0,5mg/kg e os animais do grupo experimental receberam, em três grupos distintos, A1 diluído nas doses de 3, 10 ou 30mg/kg, por via oral. Após três horas, fez-se a administração intranasal do LPS, com exceção do grupo naive e, após 12 horas, repetiu-se o tratamento nos grupos controle positivo (dexametasona) e no grupo experimental (agonista A1). Após 24 horas da administração do LPS, fez-se a eutanásia dos animais, com posterior coleta do lavado broncoalveolar (LBA) e do tecido pulmonar para análise do contexto inflamatório. Foram avaliados o peso dos animais e dos pulmões, contagem de células inflamatórias e a determinação de citocinas inflamatórias pelo método de ELISA. Os resultados obtidos mostram que o composto A1 é capaz de diminuir a migração de leucócitos para o sítio de inflamação, principalmente da classe polimorfonuclear, e diminuir a secreção de citocinas inflamatórias do tipo TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 e CXCL-1 (quimiocina) no LBA e no tecido pulmonar. As análises histológicas mostraram diminuição de infiltrado inflamatório, bem como diminuição de edema quando comparado ao grupo controle. Assim, houve uma diminuição acentuada dos leucócitos no LBA, especialmente nas doses de 10 e 30mg/kg, bem como redução da infiltração celular inflamatória nas análises histológicas do tecido pulmonar. Quanto ao peso pulmonar, houve aumento discreto quando comparado ao grupo naive. Quanto ao peso animal, houve redução acentuada no grupo controle LPS e redução branda nos grupos tratados. Quanto à mensuração de citocinas, observou-se redução de todas, exceto da CXCL1 no LBA. Em conjunto, estes dados permitem descrever o agonista PPAR $\gamma$  A1 como uma ferramenta farmacológica para o tratamento de processos inflamatórios envolvendo o trato respiratório.

Realização



Vice-Reitoria de Pesquisa,  
Pós-Graduação e Extensão

XXI SEMINÁRIO  
DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

X Mostra Científica de Integração  
Pós-Graduação e Graduação

4, 5 e 6 de Outubro de 2022



Apoio



Palavras-chave: Inflamação pulmonar; COVID-19; Citocinas..

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC / CNPq/ UNIVALI