

PERSPECTIVAS DE APLICAÇÃO CLÍNICA POR ATIVAÇÃO DE PPAR – GAMMA ATRAVÉS 15-DEOXY-DELTA 12,14 – PROSTAGLANDINA J2 EM CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

Clinical application prospects of PPAR – GAMMA activation through 15 – deoxy-delta 12,14 – prostaglandin j2 cells stem mesenchymal

Geovanna Rodrigues Oliveira¹, Leonardo Joaquim Soares de Lima¹, Maria Alice Sanches Plaza¹, Maria Carolina Potrich de Sousa¹, Ferdinando Agostinho², Tony de Paiva Paulino³, Camila Botelho Miguel⁴, Wellington Francisco Rodrigues⁵.

¹Graduandos em Medicina. Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Mineiros-GO, Brasil.

²Docente no curso de Fisioterapia da Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Mineiros-GO, Brasil.

³Farmacêutico Industrial – Professor no Centro de Educação Profissional – CEFORES, Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba-MG, Brasil.

⁴Biomédica. Doutoranda em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM. Uberaba-MG, Brasil.

⁵Biomédico. Professor na Faculdade Morgana Potrich-FAMP. Mineiros-GO, Brasil.

RESUMO

A ciência tem buscado e encontrado diversas terapias em doenças e morbidades de alta limitação em tratamentos através da utilização de células tronco. O seu curso irá depender de quais moléculas irão se interagir, onde diversos fatores têm demonstrado dirigir a proliferação e diferenciação destas células, tais como o PPAR-gamma (PPAR- γ) 2. Os PPAR- γ podem ser ativados entre outras moléculas pela PGJ2, uma prostaglandina promissora para o tratamento de diversas injurias. Desta forma o presente estudo objetivou abordar a relação de células tronco e o um ligante de PPAR- γ , uma vez que poderá apontar para futuros estudos terapêuticos e preventivos sob a ótica fabulosa de reparo regenerativo. Foi consultado banco de dados NorteAmericano, Pubmed, abordando todas as publicações dos últimos tempos. Após revisão evidenciou abordagens em diversas áreas, tais como: Injuria Pulmonar (14,28%), Fibrose hepática (14,28%), Diferenciação neural (42,85%), Imunomodulação (14,28%), Regulação de Citocinas (14,28%), Diferenciação inespecífica (14,28%) e processos de Proliferação celular (14,28%). Nosso estudo pode concluir que há uma interação regulatória do ligante de PPAR γ em células tronco, e que permite a exploração em diversos outros estudos.

Palavras-chave: Célula tronco, PPAR- γ , PGJ2

ABSTRACT

Science has sought and found various therapies in diseases and morbidity of high limitation on treatments using stem cells. Its course will depend on molecules which will interact, where several factors has been shown to direct the proliferation and differentiation of these cells, such as PPAR-gamma (PPAR- γ) 2. PPAR- γ can be activated by PGJ2 among other molecules, a promising prostaglandin for the treatment of various injuries. Thus, the present study aimed to address the stem cell ratio and a PPAR- γ ligand, since it may point to future therapeutic and preventive studies under the regenerative repair. It was consulted US database, Pubmed, addressing all publications of last times. After reviewing evidenced approaches in several areas, such as Lung injury (14.28%), Liver fibrosis (14.28%), Neural differentiation (42.85%), Immunomodulation (14.28%), Cytokine Regulation (14.28%) Differentiation nonspecific (14.28%) and Cellular proliferation processes (14.28%). Our study may conclude that there is a regulatory interaction of PPAR- γ ligand in stem cells, which allows exploitation in several other studies.

Keywords: Stem cell, PPAR- γ , PGJ2

INTRODUÇÃO

A ciência tem buscado e encontrado diversas terapias em doenças e morbidades de alta limitação em tratamentos através da utilização de células tronco. As células tronco oferecem em terapias celulares, representando uma revolução no entendimento dos mecanismos de reparo e regeneração tecidual. As células tronco podem ser definidas segundo a sua capacidade de auto renovação, ou seja, capacidade de originar outras células tronco com características idênticas; habilidade de se diferenciar em mais de uma linhagem celular e a capacidade de originar células funcionais nos tecidos derivados da mesma linhagem [1-3]. É importante distinguir as células tronco dos muitos tipos de células progenitoras, de forma que as primeiras se auto renovam por toda a vida de um organismo, enquanto as células progenitoras possuem auto renovação e potencialidade limitadas. Dado pela facilidade de manipulação ou mesmo obtenção, somado pelas suas importantes características biológicas, as células tronco mesenquimais vem se destacando. Estas células são um grupo de células clonogênicas, presentes no estroma da medula óssea, que, quando submetidas a diferentes estímulos apropriados, são capazes de se diferenciarem em várias linhagens de células, como a osteogênica, a condrogênica e a adipogênica e, possivelmente, em outros tipos celulares não mesodérmicos, como células neurais ou hepatócitos [4].

As células tronco mesenquimais expressam uma variedade de moléculas, das quais permitem o seu reconhecimento, onde CD105, CD73 e CD90 estejam presentes, e que CD34, CD45, CD14, ou CD11b, CD79, ou CD19 e HLA-DR não sejam expressos em mais de 95% das células em cultura [5]. Ainda possui uma capacidade de interações moleculares, das quais irão dirigir o seu curso, auto renovação e/ou diferenciação. O seu curso irá depender de quais moléculas interagiram, por exemplo, fatores como TGF- β (o mais potente deles), IGF-1, bFGF, EGF, PDGF, Wnt, ascorbato estimulam o potencial de diferenciação das células tronco mesenquimais em condrócitos, ou ainda dexametasona, juntamente com isobutil-metilxantina, insulina e indometacina, estimulam o potencial adipogênico; vacúolos ricos em lípidos, detectáveis por coloração com oil red O, acumulam-se no interior das células, que passam a expressar PPAR- γ 2 [4,6]. Receptores PPAR são fatores de transcrição que regulam várias funções fisiológicas, incluindo metabolismo lipídico, de glicose e manutenção da homeostase. O receptor de subtipo PPAR-gama, em particular, oferece um grande potencial para a sua

utilidade terapêutica. Entre estes ligantes a 15-desoxi-Delta-12, J2 14-prostaglandina (15d-PGJ2), tem demonstrado ser eficiente contra diversas doenças, uma vez que pode prevenir apoptose, regular angiogenesis, e ainda mantém um controle sobre a inflamação [7]. Dado a possível interação deste ligante e a expressão de PPAR em células tronco sob diferenciação, se tornou importante compreender as possibilidades de interações moleculares.

Desta forma o presente estudo objetivou abordar a relação de células tronco e o um ligante de PPAR- γ , uma vez que poderá apontar para futuros estudos terapêuticos e preventivos sob a ótica fabulosa de reparo regenerativo.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo a partir de uma revisão sistemática com metanálise. Para a condução da seleção, avaliação, exposição e conclusões dos dados foram conduzidas em concordância com o Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses-PRISMA [8].

Extração dos Dados e Critérios de Inclusão e Exclusão

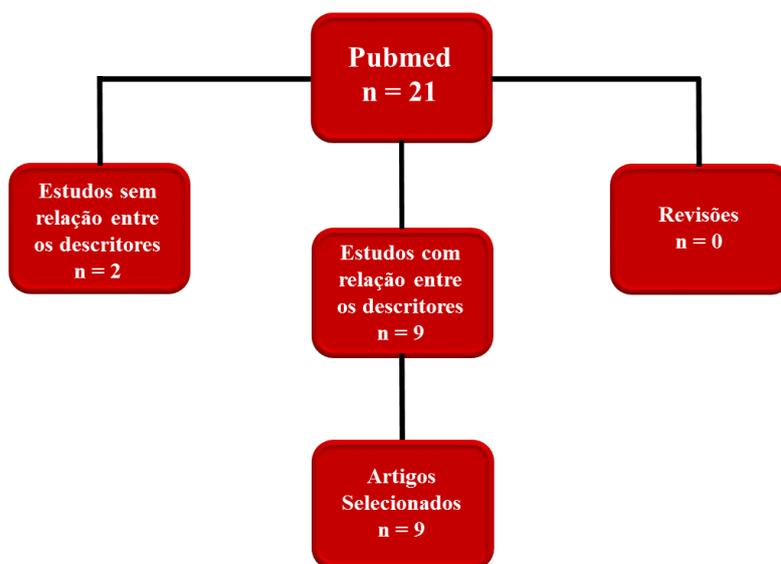
Foi utilizado banco de dados do Norte-Americano Pubmed, onde todos os períodos foram avaliados. Foram utilizados conjuntamente os descritores “PGJ2”, “STEM CELLS”. A abordagem compreendeu desde autores, tipo de células, modelos utilizados, objetivos e conclusões dos estudos selecionados. Para os estudos de revisões, e/ou que não apresentaram correlações com os descritores não foram considerados para esta abordagem.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada através do programa “Instat e Prisma” da Graphpad (<http://www.graphpad.com>). Os dados foram relatados de forma descritiva em porcentagem. Análise univariada não-paramétrica (teste de Kruskalwallis) foi utilizada para grupos independentes e com distribuição não gaussiana. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Após a utilização dos descritores (seção de material e métodos), encontramos o total de 21 estudos disponíveis no Pubmed. Destes não foram encontrados estudos de revisão e 12 artigos originais não correlacionavam os descritores propostos para este estudo. Assim, foram selecionadas 09 abordagens publicadas entre os anos de 2008 a 2016 (Fluxograma 1).



Fluxograma 1. Seleção dos artigos para avaliação

Após a seleção dos estudos, os mesmos foram estratificados em tipo de célula em que se utilizou na avaliação do artigo, as características do modelo (in vivo e in vitro), bem como os objetivos e conclusões (Quadro 1).

Tabela 1: Associação descritiva do tipo de célula, modelo utilizado, objetivos e conclusão dos trabalhos avaliados através dos descritores: PGJ2 e Stem cells.

Autor	Tipo de Célula	Modelo Utilizado	Objetivo	Conclusão
Zhou J. et al., 2016 [9]	Célula tronco mesenquimal obtida da medula óssea.	Doença pulmonar aspirativa gástrica em ratos.	Avaliar os efeitos de células tronco mesenquimais em modelo de injúria pulmonar.	Efeito benéfico das células tronco mesenquimais em tecido pulmonar com lesão. Efeito associado à ativação de PPAR- γ pela ação de PGJ2.
Taheri M. et al., 2015 [10]	Célula tronco embrionária humana.	In vitro para diferenciação neural.	Verificar a participação do PPAR- γ no processo de diferenciação neural por células tronco.	A atividade de PPAR- γ é requerida para a formação de progenitores neuronal por células tronco.
Liu X. et al., 2015 [11]	Célula tronco mesenquimal obtida da medula óssea.	Fibrose hepática crônica em camundongo.	Investigar os efeitos da 15d-PGJ2 na migração de células tronco mesenquimais em modelo de fibrose hepática crônica.	Sugere que a PGJ2 desempenha importante papel no direcionamento de células tronco para o fígado com fibrose, independente de PPAR- γ .
Tang J. et al., 2014 [12]	Célula tronco mesenquimal obtida da medula óssea.	Colite induzida em camundongos.	Avaliar a atividade imunomodulatória do ácido acetil salicílico e PGJ2 via PPAR- γ .	O tratamento com ácido acetil salicílico e PGJ2 são importantes imunomoduladores associados em terapia celular.
Chi Y. et al., 2013 [13]	Célula tronco mesenquimal obtida da	Cultura de células tronco mesenquimal.	Investigar a influência de 15d-PGJ2 em citocinas do sobrenadante de cultura de célula tronco mesenquimal.	15d-PGJ2 participa da de regulação citocinas TIMP-2.

	medula óssea.			
Kanakasabai S. et al., 2012 [14]	Células tronco neural.	Cultura de células tronco neural.	Avaliar a influencia de agonistas de PPAR- γ no crescimento e diferenciação de células tronco neural em cultura.	Indica que agonistas de PPAR- γ influencia na diferenciação de células tronco neural, o que indica a possibilidade de tratamentos de doenças neurodegenerativas.
Styner M. et al., 2010 [15]	Célula tronco mesenquimal obtida da medula óssea.	Cultura de célula tronco mesenquimal derivada de medula.	Investigar o papel da COX2 e seus produtos durante a diferenciação de células tronco mesenquimal.	Indometacina promove a adipogêneses pelo aumento da expressão de EBP β e PPAR- γ 2.
Mo C. et al., 2010 [16]	Células tronco embrionária.	Cultura de célula tronco da linhagem D3-ES.	Investigar a participação de antagonista de PPAR- γ na inversão da inibição da proliferação de células tronco embrionaria.	A utilização de antagonista de PPAR- γ pode inverter a inibição da proliferação de células tronco embrionaria.
Chearwae W. et al., 2008 [17]	Células tronco cerebral	Cultura de célula tronco cerebral.	Avaliar os efeitos da ativação de PPAR- γ em células tronco cerebral.	Agonistas de PPAR- γ regula o crescimento e expansão de células tronco cerebral, e pode ser usado como alvo para tratamento de tumores no cérebro.

Inicialmente, avaliou-se a distribuição da frequência de estudos correlacionando o ligante natural de PPAR- γ e células tronco (Figura 1). Foi observado uma variação percentual das abordagens, porém curiosamente estas abordagens se iniciaram no ano de 2008, representando cerca de 11,11% nos últimos 9 anos, chegando a picos nos anos de 2010 e 2015 (22,22%, respectivamente) e mantendo-se até os dias atuais.

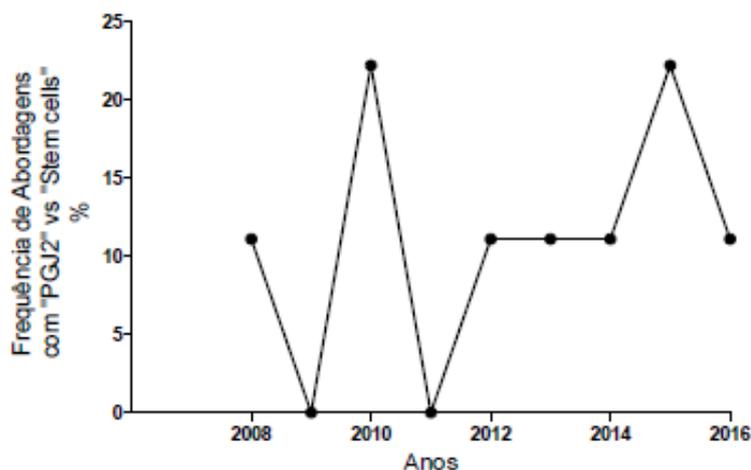


Figura 1. Distribuição da frequência de abordagens no Pubmed com os termos “stem cells” e “PGJ2”.

Posteriormente avaliamos a distribuição do tipo de células tronco mais recentemente abordadas correlacionando o ligante de PPAR- γ (Figura 2). Curiosamente se aborda 2 vezes mais as células tronco mesenquimal (56%), do que as outras encontradas na relação dos descritores, cerebral e embrionária (22%, respectivamente) ($p < 0,05$).

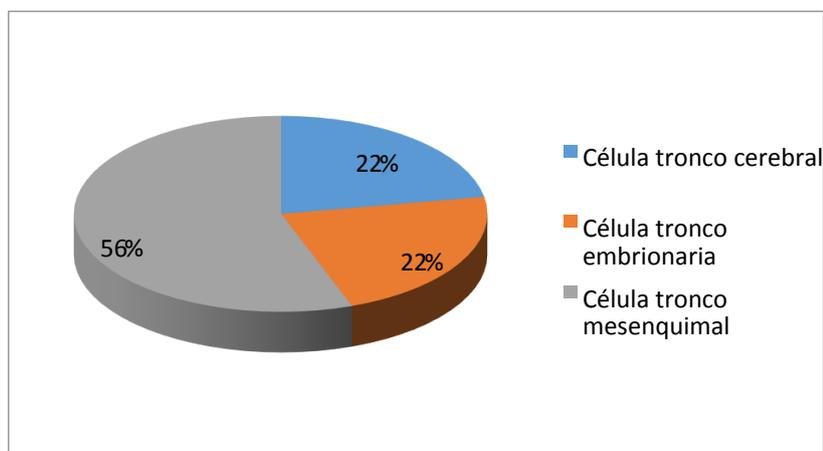


Figura 2. Avaliação da frequência de estudo em diferentes tipos de células tronco. A frequência foi obtida após a utilização de descritores em conjunto “PGJ2” e “Stem cells” em banco de dados norte-americano nos últimos 9 anos.

A avaliação das principais abordagens foram também relatadas aqui, entre elas encontramos: Injúria Pulmonar (14,28%), Fibrose hepática (14,28%), Diferenciação neural (42,85%), Imunomodulação (14,28%), Regulação de Citocinas (14,28%), Diferenciação inespecífica (14,28%) e processos de Proliferação celular (14,28%). Deste se destacaram estudos que avaliaram processos de diferenciação neuronal pela indução de PPAR- γ ($p < 0,05$).

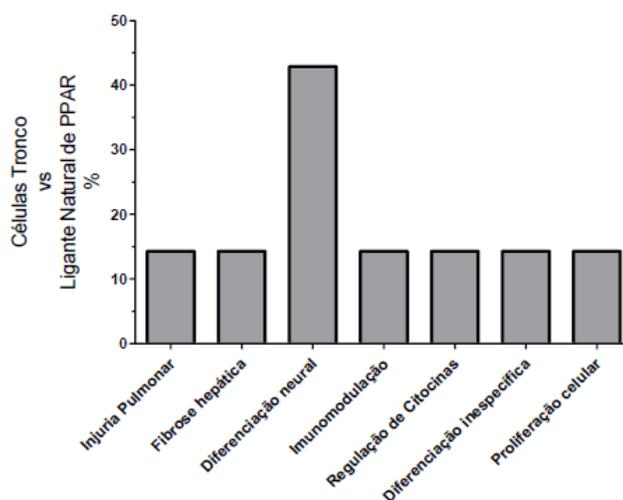


Figura 3. Distribuição das abordagens dos estudos pela relação de células tronco e ligante de PPAR- γ .

DISCUSSÃO

As células tronco possuem características de plasticidade e diferenciação em diversas outras células maduras, o que permitiram que as mesmas se tornassem um grande alvo de estudos nas últimas décadas. A interação com o meio das quais as mesmas se encontram é que irá dirigir o destino de diferenciação e/ou auto renovação destas linhagens celulares. Assim temse estudado uma serie de moléculas que podem relacionar com estas células. Entre os fatores regulatórios de proliferação e diferenciação se destaca os PPAR- γ , que por sua vez podem ser regulados por agonistas e/ou antagonistas. Entre os agonistas, a PGJ2, é um ligante natural de PPAR- γ e a sua associação tem sido extensamente estudada nos últimos anos. Desta forma o nosso estudo relacionou os descritores “PGJ2” e “Stem cells”, e após esta relação podemos observar um aumento das abordagens a partir de 2008 até os dias atuais, além disso, se destacou estudos com células tronco mesenquimais e a exploração em controle na diferenciação e proliferação de células neuronais.

Esta relação recente entre ligante natural de PPAR- γ e células tronco mesenquimal, possivelmente se dá pelas recentes abordagens destas moléculas. A PGJ2 iniciou a descoberta de suas funções biológicas bem como a associação com outras prostaglandinas na década de 80 [18,19]. Da mesma forma as doenças neurodegenerativas têm aumentado nas últimas décadas, fato este que amplifica a necessidade de descobertas de novas terapias [20-22].

Por outro lado, há uma intensa busca na compreensão das corretas vias de ativação das células tronco, com as moléculas das quais se interagem com as mesmas. Nosso estudo demonstrou outras abordagens entre a relação de ligante de PPAR- γ de células tronco, tais como: Injúria Pulmonar, Fibrose hepática, Imunomodulação, Regulação de Citocinas, Diferenciação inespecífica e Proliferação celular, e todas estas abordagens com interações positivas e/ou a elucidação de vias entre ativação de PPAR- γ e células tronco. Em outras abordagens já relatam a eficácia de tratamentos ou terapias celulares, como o transplante de células de medula óssea no tratamento de cardiopatia chagásica crônica ou em acidente vascular cerebral [23,24]. Aqui a regulação de PPAR- γ em células tronco pode demonstrar por exemplo efeito benéfico das células tronco mesenquimais em tecido pulmonar com lesão [9]. Ou mesmo sugere que PGJ2 desempenha importante papel no direcionamento de células tronco para o fígado com fibrose, independente de PPAR- γ , mas com atividade promissora no processo de reparo por regeneração [11].

Contudo a presente abordagem pode concluir que há uma interação biológica positiva para o estudo com células tronco e PGJ2, dependente e/ou independente da ativação de PPAR γ , e isto deve ser explorado em novos estudos visando estabelecer relações que podem ser aplicadas na prática médica.

REFERÊNCIAS

1. Schwindt T, Barnabé G, Mello L. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das célulastronco. J Bras Neurocirurg. 2005;16(1):13-9.
2. Verfaillie CM. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. Trends in cell biology. 2002;12(11):502-8.

3. Greb T, Lohmann JU. Plant Stem Cells. *Current Biology*. 2016;26(17):R816-R21.
4. Bydlowski SP, Debes AA, Maselli LM, Janz FL. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(supl 1):25-35.
5. Horwitz E, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2005;7(5):393-5.
6. Gemmis PD, Lapucci C, Bertelli M, Tognetto A, Fanin E, Vettor R, et al. A real-time PCR approach to evaluate adipogenic potential of amniotic fluid-derived human mesenchymal stem cells. *Stem cells and development*. 2006;15(5):719-28.
7. Behl T, Kaur I, Goel H, Kotwani A. Implications of the endogenous PPAR- γ ligand, 15-deoxydelta-12, 14-prostaglandin J2, in diabetic retinopathy. *Life sciences*. 2016;153:93-9.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9.
9. Zhou J, Jiang L, Long X, Fu C, Wang X, Wu X, et al. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit gastric aspiration lung injury and inflammation in rats. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2016.
10. Taheri M, Salamian A, Ghaedi K, Peymani M, Izadi T, Nejati AS, et al. A ground state of PPAR γ activity and expression is required for appropriate neural differentiation of hESCs. *Pharmacological Reports*. 2015;67(6):1103-14.
11. Liu X, Jia S, Li W, Yang L, Yang L, Wang L, et al. 15-Deoxy- Δ 12, 14-Prostaglandin J2 Inhibits Homing of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Triggered by Chronic Liver Injury via Redox Pathway. *PPAR research*. 2015;2015.
12. Tang J, Xiong J, Wu T, Tang Z, Ding G, Zhang C, et al. Aspirin treatment improved mesenchymal stem cell immunomodulatory properties via the 15d-PGJ2/PPAR γ /TGF- β 1 pathway. *Stem cells and development*. 2014;23(17):2093-103.
13. Chi Y, DU W, Cui J, Chen F, Han Z, Ma F, et al. [Effect of 15-deoxy- Δ (12), 14-prostaglandin J2 on the cytokines in the culture supernatant of bone marrow mesenchymal stem cells]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi/Zhongguo bing li sheng li xue hui= Journal of experimental hematology/Chinese Association of Pathophysiology*. 2013;21(6):1557-62.

14. Kanakasabai S, Pestereva E, Chearwae W, Gupta SK, Ansari S, Bright JJ. PPAR γ agonists promote oligodendrocyte differentiation of neural stem cells by modulating stemness and differentiation genes. *PLoS One*. 2012;7(11):e50500.
15. Styner M, Sen B, Xie Z, Case N, Rubin J. Indomethacin promotes adipogenesis of mesenchymal stem cells through a cyclooxygenase independent mechanism. *Journal of cellular biochemistry*. 2010;111(4):1042-50.
16. Mo C, Chearwae W, Bright JJ. PPAR γ regulates LIF-induced growth and self-renewal of mouse ES cells through Tyk2-Stat3 pathway. *Cellular signalling*. 2010;22(3):495-500.
17. Chearwae W, Bright J. PPAR γ agonists inhibit growth and expansion of CD133+ brain tumour stem cells. *British Journal of Cancer*. 2008;99(12):2044-53.
18. Mahmud I, Smith D, Whyte M, Nelson J, Cho D, Tokes L, et al. On the identification and biological properties of prostaglandin J2. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*. 1984;16(2):13146.
19. Kato T, Fukushima M, Kurozumi S, Noyori R. Antitumor activity of Δ 7-prostaglandin A1 and Δ 12-prostaglandin J2 in vitro and in vivo. *Cancer research*. 1986;46(7):3538-42.
20. ELLWANGER JH, FRANKE SI, BORDIN DL, PRÁ D, HENRIQUES JA. Biological functions of selenium and its potential influence on Parkinson's disease. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2016(AHEAD):0-.
21. Rocha NP, Ribeiro FM, Furr-Stimming E, Teixeira AL. Neuroimmunology of Huntington's Disease: Revisiting Evidence from Human Studies. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016.
22. Dams-O'Connor K, Guetta G, Hahn-Ketter AE, Fedor A. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: current knowledge and future directions. *Neurodegenerative disease management*. 2016(0).
23. Santos RRd, Soares MBP, Carvalho ACCd. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. 2004.
24. Mendez-Otero R, Giraldi-Guimarães A, Pimentel-Coelho PM, Freitas GR. Terapia celular no acidente vascular cerebral. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;31:99-103.