

RESUMO

Papel de VIP (*vasoactive intestinal peptide*) e PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*) na polarização M2 e seu impacto no processo de reparo ósseo alveolar

Este estudo avaliou o papel de VIP (*vasoactive intestinal peptide*) e PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) na modulação da resposta imune e inflamatória associada ao tecido ósseo, utilizando modelos de reparo ósseo alveolar e lesões periapicais em camundongos C57Bl/6. Com relação ao reparo, grupos submetidos à exodontia, mantidos em condições controle ou tratados com VIP, antiVIP, PACAP e antiPACAP, foram avaliados por meio de análises microtomográficas (μ CT), histomorfométricas, imunohistoquímicas e moleculares. Os resultados de μ CT não demonstram diferença entre os grupos VIP e antiVIP em relação ao controle, enquanto análises histomorfométricas, demonstraram menor densidade de tecido conjuntivo no grupo antiVIP, assim como menor densidade de fibras colágenas e fibroblastos associada a uma maior densidade de matriz óssea e osteoclastos nos grupos VIP e antiVIP; associadas a uma menor contagem de células F4/80+, CD80+, VIP+ e PACAP+, aumento de CD206+, e alterações na expressão de fatores de crescimento, marcadores imunológicos e de reparo tecidual. Nos grupos tratados com PACAP e antiPACAP, a análise por μ CT mostrou aumento do volume ósseo para PACAP e na espessura das trabéculas nos grupos PACAP e antiPACAP, enquanto a análise histomorfométrica mostrou aumento de fibras colágenas e diminuição de fibroblastos para o grupo PACAP, assim como diminuição na densidade de osteoblastos e osteoclastos. O grupo antiPACAP mostrou diminuição de osteoblastos e maior concentração de células inflamatórias. A análise imunohistoquímica demonstrou que os grupos PACAP e antiPACAP apresentaram em geral menor contagem de células F4/80+, CD80+, VIP+ e PACAP+ e um aumento na contagem de CD206+, seguido pela expressão alterada de fatores de crescimento, marcadores imunológicos e de reparo. De forma geral, observou-se que a administração de VIP e PACAP resultou em um processo mais rápido do reparo com maior densidade óssea ao final do período, associada a uma polarização preferencial da resposta para o perfil M2. Com relação ao modelo de osteólise inflamatória crônica, camundongos submetidos a indução de lesões periapicais, mantidos em condições controle ou tratados com VIP, foram avaliados por meio de análises histomorfométricas, celulares e moleculares. A expressão de VIP foi maior nos granulomas periapicais, apresentando associação positiva com fatores imunorreguladores e inversa correlação com mediadores pró-inflamatórios. O tratamento com VIP resultou no controle da lesão, associado a uma resposta anti-inflamatória relacionada a respostas do tipo Th1, Th17 e osteoclastogênica, mostrando-se dependente da migração de Treg e independente de IL-4. Desta forma nossos resultados mostram que VIP e/ou PACAP, estão associados a uma atividade anti-inflamatória e que os tratamentos resultam na atenuação da progressão da lesão e melhoraram o processo de reparo ósseo associados a uma resposta imunossupressora. De forma geral pode-se concluir que neuropeptídeos, como VIP e PACAP, apresentam uma ação reguladora da resposta imune e inflamatória associada ao tecido ósseo, e que a magnitude de tal regulação parece ser dependente da natureza do processo inflamatório.

Palavras-chave: VIP. PACAP. TECIDO ÓSSEO. MIGRAÇÃO CELULAR. INFLAMAÇÃO

ABSTRACT

The role of VIP (vasoactive intestinal peptide) and PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) in M2 polarization and the impact on the alveolar bone healing process

This study evaluated the role of VIP (vasoactive intestinal peptide) and PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide) in modulating immune and inflammatory response associated with bone tissue using alveolar bone repair models and periapical lesions in C57Bl/6 mice. Regarding repair, groups submitted to extraction, maintained under control or treated with VIP, antiVIP, PACAP and antiPACAP were evaluated by microtomography (μ CT), histomorphometric, immunohistochemical and molecular analysis. The μ CT results showed no difference between VIP and antiVIP groups in relation to control, whereas histomorphometric analyzes showed lower connective tissue density in antiVIP group, as well as lower density of collagen fibers and fibroblasts associated with higher bone matrix and osteoclasts density in the VIP and antiVIP groups; associated with a lower F4/80+, CD80+, VIP+ and PACAP+, increased CD206+ cell count, changing the expression of growth factors, immunological and tissue repair markers. In the PACAP and antiPACAP-treated groups, μ CT analysis showed increased bone volume for PACAP and trabecular thickness in the PACAP and antiPACAP groups, while histomorphometric analysis showed increased collagen fibers and fibroblasts and decreased in the density of osteoblasts and osteoclasts in the PACAP group. The antiPACAP group showed decreased osteoblasts and higher concentration of inflammatory cells. Immunohistochemical analysis showed that the PACAP and antiPACAP groups in general had lower F4/80+, CD80+, VIP+ and PACAP+ and an increase in CD206+ cell counts, followed by altered expression of growth factors, immune and repair markers. In general, it was observed that administration of VIP and PACAP resulted in a faster repair process with higher bone density at the end of the period, associated with a preferential polarization of response to the M2 profile. Regarding the chronic inflammatory osteolysis model, mice submitted to induction of periapical lesions, maintained under control conditions or treated with VIP, were evaluated by histomorphometric, cellular and molecular analyzes. VIP expression was higher in periapical granulomas, presenting a positive association with immunoregulatory factors and inverse correlation with pro-inflammatory mediators. Treatment with VIP resulted in lesion control associated with an anti-inflammatory response related to Th1, Th17 and osteoclastogenic responses, which was dependent on Treg migration and independent of IL-4. Thus our results show that VIP and/or PACAP are associated with anti-inflammatory activity and that treatments result in attenuation of lesion progression and improved bone repair process associated with an immunosuppressive response. In general, it can be concluded that neuropeptides, such as VIP and PACAP, have a regulatory action on immune and inflammatory response associated with bone tissue, and that the magnitude of such regulation seems to be dependent on the nature of the inflammatory process.

Key-words: VIP. PACAP. BONE TISSUE. CELL MOVEMENT. INFLAMMATION.