

LUANA AMORIM BIONDO

Papel do PPAR- γ sobre efeitos imunometabólicos do tecido adiposo e macrófagos, em modelo de câncer de cólon induzido tratados com dieta hiperlipídica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutora em Ciências.

São Paulo
2021

LUANA AMORIM BIONDO

Papel do PPAR- γ nos efeitos imunometabólicos do tecido adiposo e macrófagos, em modelo de câncer de cólon induzido tratados com dieta hiperlipídica

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Biologia de Sistemas

Orientador: Prof. Dr. José Cesar Rosa Neto

Versão corrigida.

São Paulo
2021

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e informação Biomédica
do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Ficha Catalográfica elaborada pelo(a) autor(a)

Biondo, Luana Amorim

Papel do PPAR-gama nos efeitos imunometabólicos do tecido adiposo e macrófagos, em modelo de câncer de cólon induzido tratados com dieta hiperlipídica / Luana Amorim Biondo; orientador José Cesar Rosa Neto. -- São Paulo, 2021.

177 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas.

1. Câncer de cólon. 2. PPAR-gama. 3. Tecido adiposo . 4. Macrófagos. 5. Inflamação. I. Rosa Neto, José Cesar , orientador. II. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Luana Amorim Biondo.

Título da Dissertação: Papel do PPAR- γ nos efeitos imunometabólicos do tecido adiposo e macrófagos, em modelo de carcinoma de cólon induzido tratados com dieta hiperlipídica.

Orientador(a): Prof. Dr. José Cesar Rosa Neto.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Dissertação de Mestrado/Tese de Doutorado, em sessão publica realizada a/...../....., considerou o(a) candidato(a):

() **Aprovado(a)** () **Reprovado(a)**

Examinador(a): Assinatura:

Nome:

Instituição:

Examinador(a): Assinatura:

Nome:

Instituição:

Examinador(a): Assinatura:

Nome:

Instituição:

Presidente: Assinatura:

Nome:

Instituição:

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "*Efeitos do butirato no metabolismo do tecido adiposo e da célula tumoral, em modelo de tumor de cólon induzido*", registrado sob o protocolo nº **43/2016**, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de *Pesquisa Científica*, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA). Ante esta conformidade, o referido projeto foi avaliado e aprovado em **01/08/2016** pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (CEUA-ICB/USP), outorgando esta licença de uso de animais com validade de **4 ano(s)** a partir da data de aprovação.

- Investigador Principal: **Dr.(a.) José Cesar Rosa Neto**
- Departamento: *Biologia Celular e do Desenvolvimento*
- Membros da Equipe: *Luana Amorim Biondo (Pós-graduando), Adriane Pereira Fernandes Araujo (Auxiliar de laboratório)*

Ao final do período outorgado por esta licença, o pesquisador responsável deverá encaminhar a esta comissão, até o último dia de validade da atual proposta, *relatório final* de acordo com a Resolução Normativa CONCEA nº 30/2016 - Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA), conforme modelo constante no endereço eletrônico www.icb.usp.br/ceua. Havendo interesse na renovação do projeto, a solicitação deverá ser protocolada pela Secretaria da CEUA-ICB/USP até o último dia de validade da atual proposta. Após esta data uma nova proposta deverá ser encaminhada.

CERTIFICATE

We hereby certify that the project entitled "*Effects of butyrate on metabolism of adipose tissue and tumor cells, in induced colon tumor model*", protocol nº **43/2016**, which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human), for *Scientific Research Purposes*, is in accordance with the provisions of the Law nº 11.794 passed on October 8th, 2008, Decree nº 6899 passed on July 15th, 2009, and the rules issued by the National Council for Control and Animal Experimentation (CONCEA). According to this legislation, the project was evaluated and approved on **8/1/2016** by the ETHICS COMMITTEE ON ANIMAL USE, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo (CEUA-ICB/USP), and the license for animal use is valid for **4 year(s)** from the date of approval.

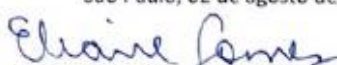
- Principal Investigator: **Dr.(a.) José Cesar Rosa Neto**
- Team members: *Luana Amorim Biondo (Graduate Student), Adriane Pereira Fernandes Araujo (Laboratory Technician)*.

At the end of the period granted by this license, the Principal Investigator must submit a final report of the project to this committee, according to the Rule nº 30 and the Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA) issued by the CONCEA. If a renewal of the project is intended, the request must be submitted to the CEUA-ICB/USP secretary before the expiration of the current proposal. After this date, a new proposal must be prepared.

Espécie/Species	Linhagem/Strain	Sexo/Gender	Idade-Peso/ Age-Weight	Total
<i>Mus musculus</i>	CS7b/6	Macho/male	8-10 semanas/weeks	120

São Paulo, 02 de agosto de 2016.


Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes


Eliane Aparecida Gomes de M. Nascimento

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Papel do PPAR-gama nos efeitos imunometabólicos do tecido adiposo e macrófagos, em modelo de carcinoma de cólon induzido.", protocolada sob o CEUA nº 3699181220, sob a responsabilidade de **José Cesar Rosa Neto e equipe; Luana Amorim Biondo; Adriane Pereira Fernandes; Loreana Sanches Silveira** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Ciências Biomédicas (Universidade de São Paulo) (CEUA-ICB/USP) na reunião de 26/02/2021.

We certify that the proposal "Role of PPAR-gamma in the imunometabolic effects of adipose tissue and macrophages, in induced colon tumor model.", utilizing 96 Genetically modified mice (GMO) (96 males), protocol number CEUA 3699181220, under the responsibility of **José Cesar Rosa Neto and team; Luana Amorim Biondo; Adriane Pereira Fernandes; Loreana Sanches Silveira** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Biomedical Sciences Institute (University of São Paulo) (CEUA-ICB/USP) in the meeting of 02/26/2021.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\)](#)

Vigência da Proposta: 18 meses

Depto/Setor: [Biologia Celular E do Desenvolvimento](#)

Origem: [Biotério de Experimentação de Animais Aquáticos \(Anexo do Biotério do Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento\)](#)

Espécie: [Camundongo geneticamente modificado \(OGM\)](#)

sexo: Machos

Idade ou peso: 8 a 12 semanas

Linhagem: [CreLox PPARgama Lys](#)

N amostral: 96

São Paulo, 26 de fevereiro de 2021



Prof. Dra. Luciane Valéria Sita

Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Ciências Biomédicas (Universidade de São Paulo)



Dr. Alexandre Ceroni

Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Ciências Biomédicas (Universidade de São Paulo)

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de agradecer pelo suporte dos meus familiares, Mario, Eunice, Chaiane e Anderson por todo apoio, nos últimos anos, nos quais, foram muitos dias de lutas, mas também dias de glória, sempre vividos com muito amor. Vocês são tudo para mim, o que eu faço sempre foi, é, e sempre será por vocês.

Gostaria de agradecer grandiosamente ao meu orientador de mestrado e doutorado, Prof. Zeca, OBRIGADA por ter sido um norteador para minhas decisões acadêmicas. Você é um exemplo de professor, pesquisador, amigo, com quem sempre pude contar. Foi uma honra trabalhar 8 anos com você e seu grupo de pesquisa, que me fez crescer pessoal e profissionalmente.

Também quero deixar um obrigada enorme aos meus amigos do laboratório de imunometabolismo, principalmente Camila, Loreana e Alexandre, além da Adriane, Braz e outros com quem aprendi diariamente a fazer pesquisa associada a uma rotina repleta de leveza, risadas e cafés, inclusive nos momentos mais complicados e trabalhosos.

Ao Prof. William Festuccia e aos respectivos alunos e alunas que sempre contribuíram com diversos materiais e apoio científico para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Philip Calder e seus alunos e alunas, agradeço pela oportunidade de vivenciar a pesquisa na Inglaterra.

Ao Prof. Niels Olsen Câmara e seu grupo de pesquisa, obrigada pela parceria para as análises realizadas e contribuições ao longo desses 5 anos.

A Prof. Marilia Seelaender e alunos, obrigada por ceder as amostras, materiais e o espaço do seu laboratório.

Agradeço a pós-graduação do ICB pela oportunidade de estar presente ao longo desses anos em um instituto de excelência em pesquisa e espero que contribuam com o nosso país apoiando o desenvolvimento de pesquisas de qualidade com ética e profissionalismo.

Por fim e não menos importante, agradeço a família Amorim por sempre estar ao meu lado, tias, tios, primos e primas: obrigada pelo carinho. Para vocês, espero que eu seja um exemplo de que a ciência e os estudos junto ao trabalho diário podem permitir que derrubemos algumas barreiras que a sociedade nos impõe, por sermos provenientes da “minorias” (pobres, pretos, mulheres de força). Tenho muito orgulho de ser tudo isso porque estou ao lado de vocês!



AGRADECIMENTOS A AGÊNCIA DE FOMENTO FAPESP

Esse trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Imunometabolismo do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, com auxílio financeiro da FAPESP, processos número 2016/06753-9; e no laboratório de imunologia da nutrição da Universidade de Southampton, processo número 2018/21964-1.

Agradeço grandiosamente a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão das bolsas e auxílios financeiros, essenciais para a elaboração deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil).

RESUMO

BIONDO, L.A. **Papel do PPAR- γ sobre efeitos imunometabólicos do tecido adiposo e macrófagos, em modelo de câncer de cólon induzido tratados com dieta hiperlipídica.** 2021. 177. Tese (Doutorado em Biologia de Sistemas) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Introdução: O câncer de colón é o segundo tipo de câncer que acomete maior número de casos no Brasil. Atualmente a obesidade é um fator de risco para o câncer de cólon, em contrapartida, alguns autores verificaram que o uso de dieta hiperlipídica associado ao modelo de carcinogênese de cólon aumentou o tempo de sobrevida, recuperação do peso corporal e reduziu o tamanho da região tumoral. Portanto, essa relação do câncer de cólon com a obesidade precisa ser melhor investigada. O PPAR γ é um fator nuclear que possui propriedades metabólicas, anticarcinogênicas e anti-inflamatórias, que é expresso em adipócitos e macrófagos. Agonistas de PPAR γ podem aumentar a sobrevida e qualidade de vida, apesar disso, ainda não se sabe se esses efeitos resultam das funções metabólicas e endócrinas ou devido a resposta anti-inflamatória controlada pelo PPAR γ , principalmente observada nos macrófagos. O objetivo deste trabalho foi investigar o papel do PPAR γ na carcinogênese de cólon, identificando como, de fato, a deleção desse receptor nuclear em macrófagos afeta a carcinogênese em animais obesos e em células CACO-2. Métodos: Camundongos PPAR γ CreLox com deleção específica em células mieloides (KO) e animais controles da mesma ninhada (WT) foram divididos em: dieta padrão; dieta hiperlipídica; dieta hiperlipídica e indução do câncer de cólon; dieta hiperlipídica, câncer e pioglitazona por 12 semanas. Células humanas da linhagem CACO-2 foram tratadas com agonista e antagonista de PPAR γ . Foram avaliados a expressão proteica de PPAR γ , citocinas inflamatórias, adipocinas, citometria de fluxo, análise de ciclo celular e morte celular. Resultados: Animais KO possuem menor porcentagem de macrófagos CD80+Ly6C^{high} no cólon; e a dieta hiperlipídica diminui a porcentagem de macrófagos Ly6C^{high} no tecido adiposo. A deleção de PPAR γ foi eficiente em atenuar a perda de peso promovida pelo câncer e reduzir a expressão gênica de IL-10, IL-6 e IL-1 β no tecido adiposo subcutâneo. O câncer atenuou a porcentagem de macrófagos Ly6C^{low} no tecido adiposo subcutâneo e pioglitazona recuperou essa porcentagem. O câncer levou ao aumento da porcentagem de macrófagos CD80+ Ly6C^{high} e o total de macrófagos Ly6C^{low} no intestino grosso dos camundongos KO. Em células CACO-2, o uso de

agonista e antagonista de PPAR γ não modulou a permeabilidade intestinal, apoptose, ciclo celular, porém ambos reduziram a concentração de MCP-1. Conclusão: A modulação do PPAR γ está alterando o perfil de macrófagos presentes no tecido adiposo subcutâneo e no cólon, além de alterar a resposta inflamatória do tecido adiposo subcutâneo. A ausência de PPAR γ em células meloides reduziu marcadores inflamatórios no tecido adiposo de animais portadores de tumor, porém isso não foi efetivo para melhorar a sobrevida.

Palavras-chave: Câncer de cólon. PPAR-gama. Tecido adiposo. Macrófagos. Inflamação.

ABSTRACT

BIONDO, L.A. **Role of PPAR- γ on immunometabolic effects of adipose tissue and macrophages, in a model of induced colon cancer treated with high-fat diet.** 2021. 179. Thesis (Doctorate in Systems Biology) - Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2021.

Introduction: Colon cancer is the second type of cancer that affects the largest number of cases in Brazil. Obesity is currently a risk factor for colon cancer, on the other hand, some authors found that the use of high-fat diet associated with the colon carcinogenesis model increased survival time, body weight recovery and reduced the size of the tumor region. Therefore, this relationship between colon cancer and obesity needs to be further investigated. PPAR γ is a nuclear factor that has metabolic, anti-carcinogenic and anti-inflammatory properties, which is expressed in adipocytes and macrophages. PPAR γ agonists may increase survival and quality of life, although it is not known whether these effects result from metabolic and endocrine functions or by the controlled anti-inflammatory response by PPAR γ , mainly seen in macrophages. However, the aim of this work was to investigate the role of PPAR γ in colon carcinogenesis, identifying how, in fact, the deletion of this nuclear receptor in macrophages will affect the carcinogenesis process in obese animals and in CACO-2 cells. Methods: PPAR γ CreLox mice with specific deletion in myeloid cells (KO) and control littermates (WT) were divided into: standard diet; high-fat diet; high-fat diet and colon cancer induction; high fat diet, cancer and pioglitazone during 12 weeks. Human cells of the CACO-2 lineage were treated with PPAR γ agonist and antagonist. The protein content of PPAR γ , inflammatory cytokines, adipokines, flow cytometry, cell cycle analysis and cell death were evaluated. Results: KO animals have a lower percentage of CD80+Ly6C^{high} macrophages in the colon; and the high fat diet decreases the percentage of Ly6C^{high} macrophages in the adipose tissue. The PPAR γ deletion was effective in attenuating cancer-promoted weight loss and reducing the gene expression of IL-10, IL-6 and IL-1 β in subcutaneous adipose tissue. Cancer attenuated the percentage of Ly6c^{low} macrophages in the subcutaneous adipose tissue and pioglitazone regained this percentage. The cancer led to an increase in the percentage of CD80+ Ly6C^{high} macrophages and the total of Ly6C^{low} macrophages in the large intestine of KO mice. In CACO-2 cells the use of PPAR γ agonist and antagonist did not modulate intestinal permeability, apoptosis, cell cycle, but both reduced MCP-1 concentration.

Conclusion: PPAR γ modulation is changing the profile of macrophages present in the subcutaneous adipose tissue and in the colon, besides to altering the inflammatory response to the inflammatory response of the subcutaneous adipose tissue. The absence of PPAR γ in myeloid cells reduced inflammatory markers in the adipose tissue of tumor-bearing animals, however this was not effective in improving survival.

Keywords: Colon cancer. PPAR-gamma. Adipose tissue. Macrophages. Inflammation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACL: enzima ATP-citrato liase

ACC: acetil-CoA carboxilase

ACF: focos de criptas aberrantes

ADIPOR1: receptor de adiponectina 1

ADIPOR2: receptor de adiponectina 2

AMP: adenosina monoifosfato

AMPK: proteína quinase ativada por AMP

AMPK-p - proteína quinase ativada por AMP fosforilada

AOM: azoximetano

ATGL: lipase de triacilglicerol do adipócito

ATP: adenosina trifosfato

AP-1: proteína ativadora 1

cDNA: DNA complementar

CACO-2: células epiteliais humanas

CDK : ciclina dependentes de quinases

C/EBP- α : proteínas ligantes do amplificador CCAAT alpha

C/EBP- β : proteínas ligantes do amplificador CCAAT beta

C/EBP- δ : proteínas ligantes do amplificador CCAAT delta

ChREBP: proteína de ligação ao elemento responsivo aos carboidratos

CPT-1: carnitina palmitoil transferase-1

Cox 2: ciclooxigenase 2

DAG: diacilglicerol

DGAT: diacilglicerol aciltransferase

DMEM: dulbecco's modified eagle medium

DMSO: sulfóxido de dimetil

DSS: dextrano sulfato de sódio

ERK: quinase regulada por sinal extracelular

FABP-4: proteína carreadora de ácidos graxos 4

FAS: ácido graxo sintase ADP - adenosina difosfato

GAPDH: gliceraldeído trifosfato desidrogenase

GLUT-1: transportador de glicose 1

GLUT-4: transportador de glicose 4
GALT: Tecido linfoide associado à mucosa intestinal
G3P: glicerol-3-fosfato
HSL: lipase hormônio sensível
H&E: hematoxilina e eosina
IBMX: 3-isometil-1-butilxantina
IGF1: fator de crescimento semelhante a insulina
IL-1 β : interleucina 1-beta
IL-6: interleucina 6
IL-10: interleucina 10
IL-12: interleucina 12
iNOS: óxido nítrico-sintase induzida
IMC: índice de massa corporal IMC
INF- γ : interferon gama
LDH: lactato desidrogenase
LPS: lipopolissacarídes
LDL: lipoproteína de baixa densidade
MAG: monoacilglicerol
MCP:-1: proteína quimioatraente de macrófagos 1
MGAT: enzima monoacilglicerol aciltransferase
MGL: lipase de monoacilglicerol
mTOR: alvo mamífero/mecanicista do rapamicina
MTT: 3(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium brometo)
NF- κ B: fator nuclear *kappa* B
NLRP6: receptor domínio pirina do tipo NOD contendo 6
OCT-1: transportador de cátion orgânico 1
PAI-1: Inibidor 1 do ativador do plasminogênio
PCR : reação em cadeia da polimerase
PBS: tampão saline-fosfato
PEPCK: fosfenolpiruvato-carboxiquinase
PEP: fosfenolpiruvato
PIO: pioglitazona
PGC1- α : co-ativador um alfa do receptor ativo do PPAR- γ

PI3K: fosfatidil inositol 3-quinase

PPAR- α : receptores ativados de proliferação de peroxissomos alpha

PPAR- γ : receptores ativados de proliferação de peroxissomos gamma

p38MAPK: proteína quinase mitógeno-ativada p38

RLP-19: proteína ribossomal L19

RT-PCR: reação da polimerase em cadeia por transcrição reversa

ROS: espécies reativas de oxigênio

SFB: soro fetal bovino

SOD: superóxido dismutase

SUMO: proteínas modificadoras do tipo ubiquitina

SPARC: proteína secretada de natureza ácida rica em cisteína

SREBP1c: proteína ligadora do elemento regulatório de esteróis 1c

STAT: Transdutor de sinal e ativador de transcrição

TAG: triacilglicerol

TEER: resistência elétrica transepitelial

TNF- α : fator de necrose tumoral alpha

TGF- β : fator de crescimento de transformação beta

TLR-4: receptor do tipo toll 4

1 INTRODUÇÃO

Atualmente o câncer é a segunda maior causa de mortes no mundo. Estimativas sugerem que o câncer de cólon e reto é responsável por aproximadamente 41 mil novos casos diagnosticados por ano no Brasil (INCA, 2020).

O câncer de cólon e reto engloba tumores que acometem o intestino grosso (cólon) e reto, podendo ser denominado também de câncer de intestino ou câncer colorretal (INCA, 2020). Inicialmente esse tipo de câncer surge a partir lesões benignas, denominadas de pólipos, que podem se desenvolver e proliferar em meio às células intestinais. A detecção precoce e a retirada dos pólipos evitam a evolução da doença, sendo realizados tratamentos que podem levar a cura (INCA, 2020).

O câncer é considerado uma condição inflamatória crônica, e em particular os pacientes com câncer de cólon e reto apresentam redução de leptina e aumento de citocinas pró-inflamatórias como MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos 1), PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio 1) e IL-1 α (interleucina 1 alfa), interleucina 6 e 8 (IL-6, IL-8, respectivamente) (HILLENBRAND *et al.*, 2012; TUOMISTO, A. E.; MÄKINEN; VÄYRYNEN, 2019).

A condição inflamatória crônica também é uma característica comum na obesidade (ROHM *et al.*, 2021), por isso, na saúde pública, a obesidade é considerada um fator de risco para o câncer de cólon (FREZZA; WACHTEL; CHIRIVA-INTERNATI, 2006). O excesso de macronutrientes promove o aumento excessivo do tecido adiposo que, por sua vez, leva a liberação de fatores inflamatórios, principalmente se associado ao baixo nível de atividade física, ou seja, sedentarismo (ELLULU *et al.*, 2017). Apesar disso, Enos e colaboradores (ENOS *et al.*, 2016) verificaram que o uso de dieta hiperlipídica associado ao modelo de carcinogênese de cólon com o uso de azoximetano e dextrano sultafato de sódio (DSS) aumentou o tempo de sobrevivência, recuperação do peso corporal e reduziu o tamanho da região tumoral. Charrete *et al.* (CHARETTE *et al.*, 2019) também confirmaram o papel protetivo da obesidade em pacientes com câncer de cólon e reto. Dessa forma, essa relação do câncer de cólon com a obesidade precisa ser melhor investigada.

Além disso, no modelo animal de câncer de cólon induzido por azoximetano e DSS é documentada a manutenção do estado inflamatório durante o desenvolvimento do tumor no cólon nessa região anatômica (KAWAGUCHI, M. *et al.*, 2015).

O foco principal das pesquisas com carcinogênese de colón são as alterações das células tumorais, sendo assim, o papel do tecido adiposo na manutenção do desenvolvimento desse tipo de tumor é considerado uma área nova de investigação. Este órgão é essencial para regulação do metabolismo de glicose e de lipídeos, secreta diversos hormônios e citocinas que promovem a interação com diversos outros órgãos e tecidos e, ainda, podem ter funções na proliferação de células cancerosas (DE MUNCK; SOETERS; KOEK, 2021; HOFMANOVÁ *et al.*, 2014).

No tecido adiposo branco, receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama (PPAR γ) pode promover efeitos metabólicos bem como ações anti-inflamatórias. O PPAR γ é uma família de receptores nucleares expressos em adipócitos, macrófagos, células do epitélio gastrointestinal e em diversos tipos de células tumorais (MARTIN, 2010a; SABATINO *et al.*, 2012). O tecido adiposo branco é o tecido que mais expressa este fator de transcrição, em seguida temos as células epiteliais do cólon e os macrófagos quando apresentam estímulo para M2 (DOU *et al.*, 2015).

O uso de medicamentos da classe das tiazolidinedionas (troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona) são tratamentos descritos na literatura como agonistas do PPAR γ (AHSAN, 2019). O uso de agonistas de PPAR γ clinicamente utilizadas como drogas antidiabéticas contribuem com diversos efeitos nas células pancreáticas, endoteliais, hepáticas, imunológicas, além de induzir efeitos nos órgãos periféricos como tecido adiposo e musculo esquelético (STOJANOVSKA; HONISETT; KOMESAROFF, 2007; TERANISHI *et al.*, 2007).

Os efeitos o uso de agonista de PPAR γ em indivíduos obesos têm um alto impacto nas funções do tecido adiposo e na secreção de adipocinas, pois promovem redução de fatores inflamatórios como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e aumento de adiponectina (COLLINO *et al.*, 2010; NESTI *et al.*, 2021). Em indivíduos diabéticos, as tiazolidinedionas auxiliam no processo de regulação do metabolismo de glicose quanto com o metabolismo de lipídeos, contribuindo na redução de ácidos graxos livres circulantes e do acúmulo de lipídeos

intramuscular, melhora função das células pancreáticas, sensibilidade à insulina e controle glicêmico, além disso, previne a lipotoxicidade e aterogênese (SHARMA; STAELS, 2007; STOJANOVSKA; HONISETT; KOMESAROFF, 2007; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

O uso de agonistas de PPAR γ também pode atuar no metabolismo energético de modelos animais que desenvolvem caquexia (CHEN, S. Z.; XIAO, 2014), assim como reduzir a formação de criptas aberrantes em tumor de cólon induzido (OSAWA *et al.*, 2003a). Ainda, no câncer de cólon e reto, a expressão de PPAR γ em células imunológicas e intestinais podem alterar a infiltração de macrófagos e células T nos linfonodos mesentéricos, modificar a resposta inflamatória e formação tumoral (EVANS *et al.*, 2010).

Portanto, neste estudo propomos a associação da obesidade, com o uso de dieta hiperlipídica, no modelo de carcinogênese de cólon em animais que possuem deleção de PPAR γ Lisozima-Cre (LysMCre+) em células mielóides, a fim de avaliar se a ativação do PPAR γ em células mielóides pode prevenir a perda de massa adiposa assim como suas funções metabólicas e endócrinas e/ou se pode modular a resposta anti-inflamatória. Além disso, propomos analisar possíveis efeitos do agonista e antagonista de PPAR γ em células CACO2.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Carcinogênese de cólon e reto

A patogênese do câncer de cólon e reto é um processo longo e multifatorial que envolve mutações em oncogenes específicos e em genes supressores tumorais, além de alterações na expressão gênica que são geradas por processos epigenéticos não-genotóxicos (HOFMANOVÁ *et al.*, 2014). Alterações no gene *Adenomatous polyposis coli* (*Apc*) ocorre em 80% dos casos de câncer de cólon. Após mutação, APC perde sua habilidade em inibir o complexo Wnt/ β -catenina, permitindo que β -catenina não seja degradada e seja translocada do citoplasma para o núcleo, onde forma um complexo com o fator de transcrição TCF/LEF ativando a transcrição de oncogenes (YAMAZAKI *et al.*, 2021).

A via de sinalização Wnt/ β -catenina é considerada um estágio essencial para desenvolvimento do câncer de cólon (YAMAZAKI *et al.*, 2021). Essa via de sinalização regula múltiplos aspectos da dinâmica celular, como a arquitetura no desenvolvimento do trato gastrointestinal e a homeostase do epitélio intestinal adulto (WENZEL *et al.*, 2020). No câncer de cólon, essa via desempenha funções desde o estímulo da proliferação, manutenção das células tronco intestinais que parecem ter a capacidade de iniciar o tumor, migração e invasão (WENZEL *et al.*, 2020).

No desenvolvimento do câncer de cólon e reto, distúrbios na regulação da apoptose e perda na sensibilidade de fatores que induzem apoptose também são mecanismos chaves para o processo (HOFMANOVÁ *et al.*, 2014). No epitélio intestinal saudável, as células epiteliais intestinais migram da base da cripta para o ápice da cripta, em direção ao lúmen, esse processo é dinâmico e rápido, cerca de 3 a 7 dias e precisamente regulado por diversos fatores endógenos (HOFMANOVÁ *et al.*, 2014). Células-troncos intestinais localizadas na base da cripta promovem a constante renovação celular, dando origem aos diferentes tipos celulares presentes no epitélio intestinal (STAMP *et al.*, 2018). Conforme as células ascendem na cripta, a proteína APC, supressora tumoral, controla a proliferação celular, levando a apoptose, descamação das células e manutenção da homeostase proliferativa intestinal (PINHO, 2009). A desregulação da renovação do epitélio é essencial para o desenvolvimento do câncer de cólon e reto, o surgimento de células proliferativas

na metade superior das criptas é uma das alterações detectadas no desenvolvimento do câncer (MALCOMSON *et al.*, 2020).

Esses eventos moleculares promovem alterações histológicas, desde anomalias leves nas criptas até adenomas e câncer invasivo. Doenças inflamatórias intestinais como colite ulcerativa, doença de Crohn, doença celíaca, possuem acelerada renovação celular epitelial e morte, causando alterações na morfologia das criptas (HOFMANOVÁ *et al.*, 2014; ROHM *et al.*, 2021). Pacientes com doenças inflamatórias intestinais apresentam risco aumentado de desenvolver câncer de cólon e reto e possuem índices de morte celular maior (DANESE; MANTOVANI, 2010) demonstrando a associação entre o câncer e a inflamação. A inflamação crônica é um dos mecanismos que pode promover e acelerar o desenvolvimento do câncer, sendo caracterizado pelo *milieu* alterado de citocinas, produção de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio e ativação de alguns fatores de transcrição (WANG *et al.*, 2021).

No microambiente tumoral, a inflamação é caracterizada pela infiltração de leucócitos que produzem diversos mediadores citotóxicos como interleucinas, TNF- α , interferons, entre outros mediadores que ativam fatores de transcrição como NF- κ B (fator nuclear *kappa* B) e fator indutor de hipóxia 1 α (HIF-1 α) (TUOMISTO, A. *et al.*, 2016). Essas citocinas são liberadas pelas células imunitárias infiltradas de maneira parácrina e pelos enterócitos de forma autócrina. O quadro inflamatório pode induzir mudanças genéticas e epigenéticas como mutações de diversos tipos, aberrações cromossômicas, modulação de microRNAs e metilação de genes relacionados a supressão de tumores, assim acelerando o desenvolvimento de câncer associado a inflamação (CANI; JORDAN, 2018; HOFMANOVÁ *et al.*, 2014).

Além disso, células tumorais captam glicose em taxas maiores do que comparadas com células saudáveis, dessa forma, o excesso de glicose leva a produção de ácido láctico e de piruvato de maneira que não continue a degradação do piruvato em outras moléculas a fim de iniciar de maneira eficiente o ciclo do ácido tricarbóxico (FANG; FANG, 2016). Dessa maneira, as células neoplásicas exibem uma adaptação metabólica denominada de efeito de Warburg, no qual as células desenvolvem a glicólise anaeróbia produzindo inclusive uma maior biossíntese de moléculas sendo considerada uma vantagem metabólica. A elevada expressão de

transportadores de glicose e de enzimas glicolíticas contribui para esta alteração metabólica (FANG; FANG, 2016).

Células de câncer de cólon podem apresentar isoformas dos transportadores de glicose (GLUT-1 a 4) e proteínas de transporte sódio-glicose (SGLT-1), que geralmente são menos expressas em células do intestino grosso (HUANG, C. Y. *et al.*, 2013). Pacientes com câncer de cólon apresentam maior expressão de GLUT-1 sérico, esse aumento em células neoplásicas pode levar ao aumento da proliferação bem como proteger as células tumorais contra estresse (BAI *et al.*, 2019). Inclusive, já foi descrito a localização do GLUT-1 em regiões do tumor próximas a necrose, demonstrando que a glicose tem papel regulador na necroptose induzida por hipóxia (AIRLEY *et al.*, 2010), ademais HIF-1 α e GLUT-1 podem ser colocalizados na membrana das células do intestino grosso, desde a superfície do epitélio até a base da cripta (GREIJER *et al.*, 2008).

2.2 Modelos *in vivo* e *in vitro* para pesquisa de câncer de cólon e reto

Na literatura científica, há diversos modelos experimentais de carcinogênese de cólon que fornecem uma variedade de opções para a investigação de fatores ambientais e/ou genéticos permitindo avaliação de diferentes opções terapêuticas na prevenção da carcinogênese (CLAPPER; COOPER; CHANG, 2007).

Modelos genéticos como animais com mutações no gene APC, p53 ou MSH2 são utilizados para estudos de pólipos adenomatosos familiares e síndromes de câncer de cólon e reto hereditários (CLAPPER; COOPER; CHANG, 2007). Frequentemente mutações genéticas em supressores tumorais causam letalidade embrionária, no entanto, modelos *Cre-loxP* permitiram que essas mutações sejam específicas para tecidos ou células (BÜRTIN; MULLINS; LINNEBACHER, 2020).

Outros modelos promovem a indução através de drogas como a dimetilidrasina ou o seu metabólico azoximetano (AOM) (CLAPPER; COOPER; CHANG, 2007; PAN *et al.*, 2017). Os carcinogênicos químicos promovem aumento da incidência e proliferação do tumor e possuem protocolos bem estabelecidos na literatura que garantem similaridades à carcinogênese de cólon esporádicas encontradas em humanos bem como a respostas semelhantes a agentes

preventivos e tratamentos concológicos (CLAPPER; COOPER; CHANG, 2007; PERŠE; CERAR, 2011).

Quando o tratamento com AOM é associado a 3 ciclos com o uso de dextrano sultato de sódio (DSS) há 100% de incidência de tumor, ocorrendo também a indução de colite o que torna AOM+DSS um excelente modelo de câncer cólon e reto que apresenta fatores fenotípicos relevantes para colite ulcerativa em humanos (CLAPPER; COOPER; CHANG, 2007; PAN *et al.*, 2017). Esse modelo experimental gera a presença de tumor, em sua maioria, na região distal do intestino grosso e resulta em uma histologia semelhante a adenocarcinomas humanos (THAKER *et al.*, 2012). Geralmente, a cada ciclo com DSS, sintomas clínicos como perda de peso corporal de 5-10%, sangramento retal e diarreia são comuns durante o protocolo experimental (PAN *et al.*, 2017; THAKER *et al.*, 2012).

Outro modelo químico como o uso de aminas heterocíclicas aromáticas são pouco usados, aminas heterocíclicas aromáticas podem ser formadas durante o cozimento em alta temperatura de carnes vermelhas e brancas através de reações entre aminoácidos, açúcares e creatina (BÜRTIN; MULLINS; LINNEBACHER, 2020).

Para estudos *in vitro* podem ser utilizados diferentes tipos celulares como CACO-2, HT-29 e HTC116, dependendo do objetivo do estudo. CACO-2 são células humanas provenientes de adenocarcinoma de cólon que tem o potencial de desenvolver espontaneamente uma camada mononuclear que apresenta morfologia e propriedades de colonócitos maduros, capazes de expressar enzimas da borda em escova e junções intercelulares, desta maneira, permitindo estudos com transporte de nutrientes e fatores parácrinos e autócrinos importantes para a diferenciação celular (IFTIKHAR *et al.*, 2020; SAMBUY *et al.*, 2005). HT-29 também são células humanas provenientes de adenocarcinoma de cólon que podem ser implantados ou utilizados no câncer, elas podem formar junções epiteliais e são muito utilizadas em estudos que consideram a secreção de muco e o efeito das mucinas no transporte e absorção de medicamentos (LETEURTRE *et al.*, 2004; XU, Y. *et al.*, 2020). SW620 e SW480 também são originárias de adenocarcinoma utilizada com foco em estudos de metástase (GHOSH *et al.*, 2011). Já as células HTC116 são humanas obtidas de carcinoma de cólon altamente invasivas, metastáticas, apresentam motilidade *in*

vitro e são independentes de fatores de crescimento (SAWHNEY *et al.*, 2002; XU, Y. *et al.*, 2020).

Aproximadamente 90% dos casos de câncer de cólon diagnosticados são adenocarcinomas (FLEMING *et al.*, 2012). A mudança de adenoma para carcinoma é bem caracterizada por alterações histológicas iniciais como displasias ou hiperplasias aberrantes nas criptas (FLEMING *et al.*, 2012). Displasias são alterações estruturais nas células que predisõem a formação de lesões de cólon (CLAPPER; COOPER; CHANG, 2007). Adenomas possuem baixo grau de displasia, ou seja, as células apresentam núcleo hipercoreado e alongado, e podem ser pedunculados (FLEMING *et al.*, 2012). Lesões epiteliais com alto grau de displasias são compostas por uma mistura de células caliciformes e absortivas com núcleo arredondado, nucléolo proeminente e perda da polaridade (CLAPPER; COOPER; CHANG, 2007; FLEMING *et al.*, 2012). No entanto, essas lesões iniciais denominadas de focos de criptas aberrantes (ACF), possuem um potencial em desenvolver-se para adenomas (tumores benignos) e, sucessivamente, a adenocarcinomas (ou seja, lesões malignas que podem atravessar a camada muscular da mucosa) (CLAPPER; COOPER; CHANG, 2007).

2.3 Papel do PPAR γ no câncer de cólon e reto

As propriedades metabólicas, anticarcinogênicas e anti-inflamatórias do PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama) têm incentivado a pesquisa sobre suas ações no câncer (MARTIN, 2010b; SABATINO *et al.*, 2012). O PPAR γ é uma classe da família de receptores nucleares expressos em diversas células, como adipócitos, células musculares esqueléticas e cardíacas, macrófagos, células do epitélio gastrointestinal e células tumorais (MARTIN, 2010b; SABATINO *et al.*, 2012).

O gene do PPAR γ pode dar origem a 4 isoformas de RNA mensageiro (mRNA): isoforma 1 é expressa em diversos tecidos e órgãos como músculo esquelético, fígado, coração, macrófagos, intestino delgado e grosso, nas células do epitélio gastrointestinal o PPAR γ está envolvido no desenvolvimento e diferenciação

embrionária deste tecido; a isoforma 2 é expressa exclusivamente em adipócitos sendo considerada o fator de transcrição chave para a adipogênese, promovendo a diferenciação em adipócitos, redução de ácidos graxos livres circulantes e melhora na sensibilidade à insulina; a isoforma 3 é encontrada no intestino grosso e macrófagos; a isoforma 4 ainda é pouco descrita na literatura (CHEN, S. Z.; XIAO, 2014; SABATINO *et al.*, 2012; TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007). Após a tradução, as isoformas 1, 3 e 4 darão origem a proteína PPAR γ 1 e a isoforma 2 por sua vez, formará PPAR γ 2 com 28 amino ácidos adicionados na região N-terminal (SABATINO *et al.*, 2012).

O mecanismo molecular de ação do PPAR γ se dá através da formação de um heterodímero com RXR na região promotora de proliferador de perioxissomos (PPRE), ativando a transcrição gênica (SAKHARKAR *et al.*, 2013). Diversos coativadores e correpressores podem se associar nas regiões promotoras promovendo, respectivamente, a ativação ou a inibição da transcrição (SAKHARKAR *et al.*, 2013). Na ausência de ligantes, os heterodímeros são associados com correpressores que bloqueiam a transcrição gênica (TYAGI *et al.*, 2011). Na transrepressão, na qual a proteína SUMO (proteínas modificadoras do tipo ubiquitina) que é uma pequena proteína que se liga covalentemente a outras proteínas, ao se conectar aos seus receptores interage e reprime a ligação do PPAR γ com seu elemento responsivo, por sua vez, permitindo a transcrição de outros fatores de transcrição como o NF- κ B (DELERIVE; FRUCHART; STAELS, 2001).

Dentre os mecanismos anti-inflamatórios, PPAR γ pode causar a supressão de fatores de transcrição pró-inflamatórios STAT, NF- κ B e AP-1 por competirem pelo PPRE e não remover corepressores dos genes inflamatórios, mantendo os suprimidos (SILVEIRA *et al.*, 2020).

PPAR γ é expresso em humanos, camundongos e em diversos tipos de cânceres (HUIN *et al.*, 2002), células CACO-2 também podem expressar PPAR γ conforme ocorre a diferenciação celular *in vitro* (WÄCHTERSCHÄUSER; LOITSCH; STEIN, 2000). PPAR γ tem um papel importante na diferenciação de diversos tipos celulares como adipócitos, monócitos/macrófagos, células do trato gastrointestinal e cânceres epiteliais como de mama e cólon (HUIN *et al.*, 2002).

Em humanos a literatura não demonstra um consenso comum sobre o papel do PPAR γ no câncer, Ogino et al (2009) sugerem que a expressão de PPAR γ é associado de maneira independente com mortalidade reduzida e prognóstico positivo, analisado em 470 pacientes com câncer de cólon e reto (OGINO *et al.*, 2009). Villa et al (2020) identificaram que a expressão gênica de PPAR γ não foi associado com um melhor ou pior prognóstico, porém verificou uma tendência de maior expressão em pacientes com câncer avançado, recorrentes ou já falecidos (VILLA *et al.*, 2020). O silenciamento epigenético por metilação do PPAR γ durante a carcinogênese de cólon e reto tem sido relatado na literatura (PANCIONE *et al.*, 2010), porém ainda não há um consenso clínico sobre o papel anticâncer do PPAR γ .

PPAR γ pode inibir a carcinogênese de cólon por suprimir Wnt/ β -catenina, os ligantes de PPAR γ levam a degradação proteossomal de β -catenina, prevenindo o acúmulo de β -catenina no citoplasma e a conseqüente translocação para o núcleo que, por sua vez, promoveria a expressão de oncogenes como c-myc (SABATINO *et al.*, 2014). Entretanto, em modelos animais também não há consenso se o PPAR γ pode ser anticâncer (OGINO *et al.*, 2009).

A ativação do PPAR γ em células tumorais epiteliais derivadas do cólon resulta na interrupção do seu crescimento *in vitro* e também pode reduzir a proliferação e a migração através da PTEN com a subsequente inibição da PI3-quinase (desfosforilação) e fosforilação da AKT levando a redução da sobrevivência da célula de câncer de cólon (SABATINO *et al.*, 2012; VOUTSADAKIS, 2007). O PPAR γ também inibe a expressão de metaloproteinases e pode ter papel antiangiogênico pela supressão de VEGF (fator do crescimento vascular endotelial) e seus receptores (SABATINO *et al.*, 2012).

Além de reduzir a proliferação celular, ligantes do PPAR γ podem inibir a atividade de carreamento E2F e ciclina D1, esses fatores regulam a progressão do ciclo celular da fase G0 para S, dessa maneira, inibe a continuação do ciclo celular, a progressão tumoral e metástase (HUIN *et al.*, 2002; VOUTSADAKIS, 2007). Ciclina D1 pode ser considerado um fator não favorável a pacientes com câncer de cólon e reto (LI, Yang *et al.*, 2014). Ainda, PPAR γ pode induzir outros inibidores do ciclo celular como p21, p27 e p18 (VOUTSADAKIS, 2007) e outras ciclinas dependentes de quinases (CDK) (MUGHAL; KUMAR; VIKRAM, 2015).

PPAR γ também possui efeitos antiapoptóticos como o aumento a porcentagem de células em apoptose quando tratadas com diferentes agonistas de PPAR γ *in vitro* (ZURLO *et al.*, 2016) e induz a expressão de fatores próapoptóticos como p53, PTEN e BAX (MUGHAL; KUMAR; VIKRAM, 2015).

Agonistas farmacológicos de PPAR γ são utilizados *in vitro* e *in vivo*, os medicamentos da classe das tiazolidinedionas (troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona) são utilizados para redução da resistência à insulina, promove lipogênese do tecido adiposo e aumento da secreção de adiponectina (LEBOVITZ, 2019). Alguns efeitos adversos severos tem sido descritos, como hepatotoxicidade e cardiotoxicidade, por isso, troglitazona e rosiglitazona tiveram a comercialização proibidos em alguns países (LEBOVITZ, 2019). Já o cloridrato de pioglitazona é comercializado e pode ser utilizado clinicamente (LEWIS *et al.*, 2015), portanto, foi o fármaco escolhido para este estudo.

O cloridrato de pioglitazona reduz hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemias em quadros de resistência à insulina como no diabetes mellitus tipo 2 e na síndrome metabólica (MUGHAL; KUMAR; VIKRAM, 2015). O mecanismo de ação da pioglitazona ainda não foi totalmente elucidado, é conhecido que o agonista de PPAR γ ativa o receptor nuclear de PPAR γ , iniciando a estabilização do heterodímero PPAR γ -RXR e permitindo que coativadores se conectem e iniciem a transcrição de genes relacionados ao PPRE, dessa maneira, gera os efeitos clássicos como estímulo da captação de glicose periférica e pelo fígado, produção de adipocinas e proteínas de transporte de ácidos graxos (MUGHAL; KUMAR; VIKRAM, 2015).

Um mecanismo aventado pelo tratamento com pioglitazona em pacientes com câncer e resistência à insulina, é pela sua ação inibitória no receptor de fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF1) que normalmente é desregulado no câncer (BIONDO *et al.*, 2020; MUGHAL; KUMAR; VIKRAM, 2015). Pioglitazona reduz ACF em animais tratados com azoximetano (OSAWA *et al.*, 2003b), reduz proliferação do tumor em animais que tiveram inoculação subcutânea de HT-29 e SW480 e sobre regula cicloxigenase 2 e ciclina D1 (TAKANO *et al.*, 2008). Além de reduzir proliferação, a pioglitazona pode aumentar p27 e p53 mRNA nas células tumorais de animais obesos induzidos ao câncer de cólon assim como reduzir

leptina, MCP-1 e PAI-1 no tecido adiposo visceral, dados que demonstram o potencial preventivo no câncer de colón associado a obesidade (UENO *et al.*, 2012).

2.4 Tecido adiposo e suas alterações na carcinogênese de cólon e reto

O tecido adiposo branco é um órgão dinâmico e complexo determinado pela alta plasticidade, vascularização e inervação, composto por adipócitos, fibroblastos, células imunitárias, endoteliais e nervosas (QIAN; TANG; TANG, 2021). É um órgão endócrino que pode se acumular em diferentes regiões do organismo desempenha funções na regulação metabólica e imunológica (RUGGIERO; KEY; KAVANAGH, 2021).

O tecido adiposo branco tem um papel central no balanço energético por ser um importante depósito de substrato energético para geração de ATP (adenosina trifosfato) e possuir atividade endócrina através da secreção de peptídeos bioativos que promovem diversas ações fisiológicas, metabólicas e imunológicas (LI, H. X. *et al.*, 2010; RUGGIERO; KEY; KAVANAGH, 2021). Esses peptídeos bioativos são denominados de adipocinas, e podem agir local ou sistemicamente influenciando diversos processos como: metabolismo de glicose e ácidos graxos, sensibilidade à insulina, diferenciação do adipócito, apetite, remodelação óssea além de ser um órgão imunometabolicamente ativo (TRIM; TURNER; THOMPSON, 2018).

No organismo humano, o tecido adiposo pode ser encontrado como marrom e branco e dividido anatomicamente em subcutâneo e visceral, apresentando diferentes funcionalidades, morfologias e estruturas (QIAN; TANG; TANG, 2021). O tecido adiposo visceral, quando comparado com o subcutâneo, possui maior vascularização, inervação, contem maior número de células imunitárias e de processos inflamatórios, além de ter menor capacidade de diferenciação em pré-adipócitos (GIORGINO; LAVIOLA; ERIKSSON, 2005). O tecido adiposo subcutâneo possui adipócitos menores, são mais sensíveis aos agonistas de PPAR γ quando comparado com o tecido adiposo visceral (GIORGINO; LAVIOLA; ERIKSSON, 2005). No tecido adiposo branco, o PPAR γ pode promover efeitos benéficos ao metabolismo bem como ações anti-inflamatórias (LÜDTKE *et al.*, 2007; MONAJEMI *et al.*, 2007). A deleção ou mutação de PPAR γ no tecido adiposo branco causa

lipodistrofia parcial, ou seja, uma distribuição anormal do tecido adiposo e alterações metabólicas como esteatose hepática e resistência à insulina (LÜDTKE *et al.*, 2007; MONAJEMI *et al.*, 2007)

O tecido adiposo branco tem uma proximidade com os órgãos do trato gastrointestinal, mantendo contato direto dos adipócitos com o tumor de cólon (LENGYEL *et al.*, 2018). As funções do tecido adiposo na iniciação do tumor, crescimento e metástase é uma nova área de pesquisas. O câncer de cólon e reto tem maior risco de desenvolvimento em indivíduos com obesidade, na qual há o acúmulo de tecido adiposo, maior secreção de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias que induzem a disfunção mitocondrial e estresse de retículo endoplasmático nos colônócitos, sendo assim associado a carcinogênese (HUANG, J.; DIAZ-MECO; MOSCAT, 2018; SCHWARTZ; YEHUDA-SHNAIDMAN, 2014). Em indivíduos saudáveis, as secreções do tecido adiposo não promovem essas alterações metabólicas mitocondriais (HUANG, J.; DIAZ-MECO; MOSCAT, 2018; SCHWARTZ; YEHUDA-SHNAIDMAN, 2014).

Um fator comum na maioria dos tipos de tumores é a reprogramação metabólica. Células não tumorais, em geral, dependem do sistema de fosforilação mitocondrial oxidativa para gerar ATP, enquanto células tumorais dependem em maior parte da glicólise aeróbia, ou seja, degradação de piruvato a lactato para gerar ATP. Esse desvio metabólico para a glicólise é denominado de efeito Warburg, dessa forma o sistema de fosforilação oxidativa gera metabólitos necessários para biossíntese de constituintes celulares (HUANG, J.; DIAZ-MECO; MOSCAT, 2018).

De acordo com as modificações do sistema de fosforilação oxidativa, as mitocôndrias podem se tornar disfuncionais, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e alterando o estado redox celular (SCHWARTZ; YEHUDA-SHNAIDMAN, 2014). ROS pode induzir atividades mitogênicas em baixas concentrações e são consideradas moléculas sinalizadoras pró-tumorais (SCHWARTZ; YEHUDA-SHNAIDMAN, 2014).

A mitocôndria desempenha um papel importante na tumorigênese, utilizando ácidos graxos, aminoácidos e glicose para a geração de ATP e de intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico (HUANG, J.; DIAZ-MECO; MOSCAT, 2018). Na maioria

das células neoplásicas há menor concentração de DNA mitocondrial, essa redução do DNA mitocondrial junto com o metabolismo oxidativo das células neoplásicas e com alta taxa proliferativa são correlacionadas com a progressão e agressividade do crescimento do tumor (COPELAND *et al.*, 2002; HUANG, J.; DIAZ-MECO; MOSCAT, 2018).

Células de câncer de cólon utilizam ácidos graxos derivados de adipócitos como recurso energético e para a proliferação do tumor, esses dados demonstram que os adipócitos contribuem com a sobrevivência das células de câncer de cólon mesmo sob condições de privação de nutrientes através da oxidação de ácidos graxos (WEN *et al.*, 2017).

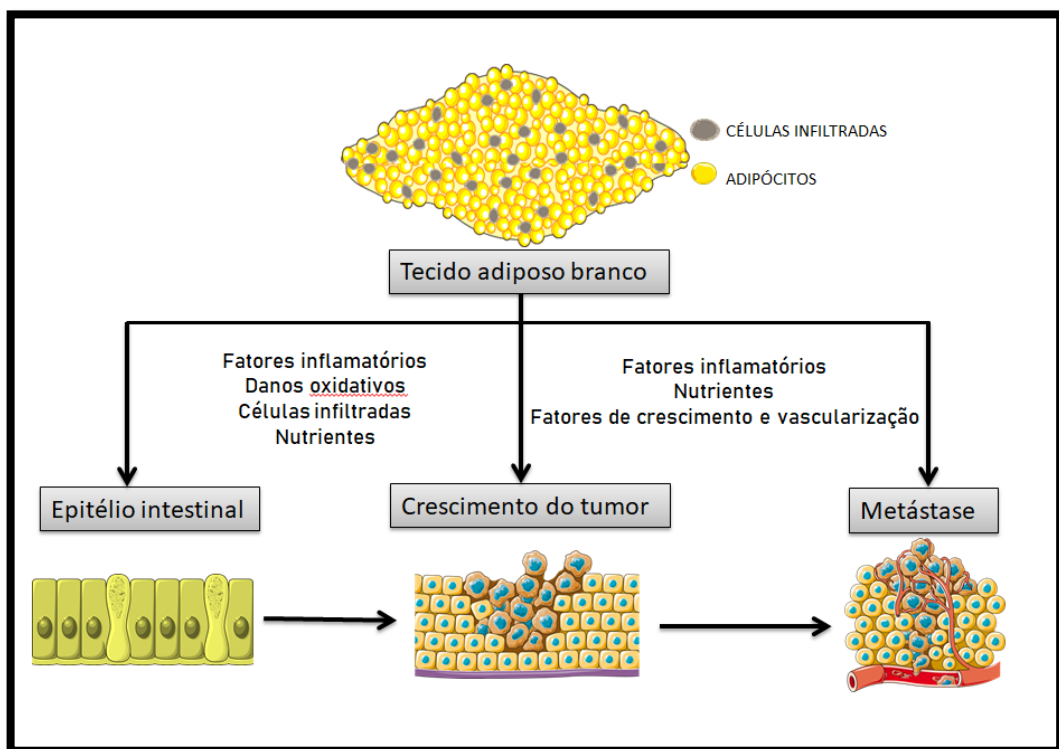


Figura 1: papel do tecido adiposo na progressão do câncer. Adaptado de (LENGYEL *et al.*, 2018)

Conforme demonstrado na figura 1, o tecido adiposo tem funções importantes no estabelecimento e na expansão das células tumorais (KANNEN *et al.*, 2014). Após 30 dias de lipectomia parcial do tecido adiposo mesentérico e parametrial em animais tratados com dieta padrão e hiperlipídica, houve menor lesões pré-

neoplásicas no cólon, menor proliferação, apoptose e inflamação induzidos ao câncer com dimetilidrasina (KANNEN *et al.*, 2014).

O tecido adiposo na obesidade é caracterizado por inflamação crônica de baixo grau e aumento proporcional de células inflamatórias como linfócitos e macrófagos e células estromais (SCHWARTZ; YEHUDA-SHNAIDMAN, 2014). A inflamação associada a alterações do tecido adiposo disfuncional na obesidade parece estar relacionada com iniciação e promoção do tumor (LENGYEL *et al.*, 2018). A redução na oxigenação dos adipócitos hipertrofiados pode resultar em morte celular e iniciar um recrutamento de células do sistema imunitário (LENGYEL *et al.*, 2018).

Células mielóides são um grupo celular produzido pela medula óssea e que podem compor a população de células do sistema imunológico do microambiente tumoral (COTECHINI; MEDLER; COUSSENS, 2015). Dentre esses tipos celulares há neutrófilos, monócitos, células dendríticas e granulócitos que regulam o desenvolvimento do tumor (COTECHINI; MEDLER; COUSSENS, 2015).

No tecido adiposo visceral, o número de macrófagos aumenta a obesidade de 4% para 12% aproximadamente em pacientes com obesidade, se comparados a sujeito eutrófico, enquanto em animais de 10-15% para 50% (QIAN; TANG; TANG, 2021). Os macrófagos podem ser originados de monócitos recrutados da corrente sanguínea e diferenciados localmente, além disso, podem ser renovados por divisão dos macrófagos já residentes (PELLO *et al.*, 2012).

Macrófagos do tecido adiposo, assim como os macrófagos associados ao tumor podem secretar citocinas inflamatórias que irão promover o crescimento tumoral, degradação e rigidez da matriz e angiogênese (LENGYEL *et al.*, 2018). Os macrófagos do intestino são necessários para o homeostase intestinal, altamente fagocíticos e podem estar localizados também na lâmina própria com a função de proteger a barreira intestinal (HINE; LOKE, 2019).

Uma das características importantes dos macrófagos é a plasticidade, já que se diferenciar conforme o microambiente gerando diferentes estados de ativação (PELLO *et al.*, 2012). Macrófagos podem ser ativados alternativamente para o fenótipo M2 objetivando a resolução da inflamação ou classicamente ativados para

M1 adquirindo funções pró-inflamatórias (HINE; LOKE, 2019). A ativação de PPAR γ regula a polarização dos macrófagos para M2 e sua resposta imunometabólica exibindo um perfil anti-inflamatório e uma maior oxidação de ácidos graxos; macrófagos M1 possuem metabolismo glicolítico e aumentam a secreção de TNF- α , IL-6 e IL-1 β na obesidade (SILVEIRA *et al.*, 2020).

Sendo assim, neste trabalho propusemos avaliar se a ativação do PPAR γ em células mielóides pode prevenir a perda de massa adiposa e as respectivas funções metabólicas e endócrinas e/ou pode modular a resposta anti-inflamatória no câncer de cólon e reto.

2.5 Sistema imunológico e o microbioma intestinal no câncer de cólon e reto

O intestino humano é colonizado por bilhões de microrganismos, sendo que o intestino grosso apresenta uma maior colonização, quando comparado ao intestino delgado, que contribui com diversas funções fisiológicas como metabolismo energético, sinalização do sistema endócrino, regulação do sistema imunológico e prevenção da colonização de bactérias potencialmente patogênicas (KIM, S. H.; LIM, 2021). Os genes desses microrganismos são denominados de microbioma (KIM, S. H.; LIM, 2021).

Para a manutenção da homeostase imunológica na mucosa intestinal, a resposta imune inata e adaptativa geram respostas inflamatórias locais e sistêmicas. No intestino grosso, o tecido linfoide associado à mucosa intestinal (GALT) é constituído pelas placas de Peyer, apêndice cecal e linfonodos localizados no tecido adiposo mesentérico que juntos orquestram as respostas imunológicas através da ativação e migração das células imunológicas entre a mucosa intestinal e o GALT (KIM, S. H.; LIM, 2021). Quando patógenos atravessam a barreira intestinal, monócitos e macrófagos podem ser ativados, e as células dendríticas podem fagocitar o antígeno, migrar para os linfonodos mesentéricos e, ainda, estimular a diferenciação de linfócitos T regulatórios (KIM, S. H.; LIM, 2021).

Danos na integridade da barreira intestinal permitem a translocação de bactérias para o epitélio e podem aumentar a exposição das células intestinais a toxinas, compostos genotóxicos e carcinogênicos que permeiam pelo lúmen intestinal (GENUA *et al.*, 2021). *Bacterioides fragilis*, *Escherichia coli* e

Fusobacterium nucleatum são exemplos de bactérias que interagem com as células gastrointestinal, acarretam em alterações no ciclo celular e indução à carcinogênese (KIM, S. H.; LIM, 2021).

Não somente o microbioma intestinal pode atuar na indução do câncer de cólon, mas componentes da dieta também podem levar a essa desregulação da microbiota intestinal e efeitos carcinogênicos (VERNIA *et al.*, 2021). O efeito carcinogênico da dieta tem sido relacionado com a dieta hiperlipídica, ingestão de bebidas alcoólicas e o alto consumo de carnes industrializadas (VERNIA *et al.*, 2021). Mudanças no estilo de vida como a prática de atividade física regular e consumir dietas ricas em vegetais e frutas, e ainda alguns nutrientes como vitamina C e D, podem reduzir o risco do desenvolvimento do câncer de cólon (AMERICAN INSTITUTE OF CANCER RESEARCH, 2018), bem como contribuir com a diversidade do microbioma.

Pacientes com doenças intestinais e disbiose estão associados com desenvolvimento de inflamação crônica e câncer de cólon e reto, portanto o estudo de biomarcadores da barreira intestinal, para elucidar a dinâmica de interação entre o epitélio intestinal e a microbiota, contribuirá com a detecção mais precoce de câncer (GENUA *et al.*, 2021). Pacientes com câncer de cólon podem apresentar alterações na microbiota como redução de *Firmicutes* e aumento de *Bacteroidetes* (KIM, S. H.; LIM, 2021). A razão *Firmicutes/Bacteroidetes* é bastante discutida no contexto da obesidade, alguns dados na literatura mostram variabilidade grande entre sujeitos de uma mesma população, tornando difícil a comparação da microbiota em indivíduos em eutrofia e obesidade e ainda associar esta razão como biomarcador de fator de risco (MAGNE *et al.*, 2020).

Na obesidade, há o aumento de 20% do filo *Firmicutes* o que tem sido relacionado com maior absorção e metabolismo de ácidos graxos pelo intestino, inclusive, após cirurgia bariátrica e subsequente perda de massa gorda também há a diminuição de bactérias pertencentes a esse filo (GOMES; HOFFMANN; MOTA, 2018; UL HASAN; RAHMAN; KOBORI, 2019). Na obesidade, a microbiota parece mediar os distúrbios metabólicos através de mecanismos que incluem a inflamação e o metabolismo energético (LAU *et al.*, 2016). Dieta hiperlipídica, além de modificar a composição da microbiota intestinal (redução de *Prevotella spp.* e *Lactobacillus*

spp), aumenta a permeabilidade da mucosa, reduz a expressão de proteínas das junções intercelulares e também aumenta a expressão de fatores pró-inflamatórios como IL-1 β e MCP-1 (LAU *et al.*, 2016).

O baixo grau de inflamação é um dos fatores que mais contribui na patogênese da obesidade, esse quadro inflamatório é consequência da hipertrofia dos adipócitos no tecido adiposo e o aumento da secreção de citocinas próinflamatórias como IL-6 e TNF- α (UL HASAN; RAHMAN; KOBORI, 2019). Além dessa disfunção do tecido adiposo, o desequilíbrio nas populações da microbiota intestinal e o aumento da permeabilidade intestinal na obesidade podem promover aumento da translocação de lipopolissacarídeos (LPS), a ativação de receptor do tipo toll 4 (TLR-4) e da inflamação (UL HASAN; RAHMAN; KOBORI, 2019). Alterações na via do TLR-4 afeta a expressão de PPAR γ , além de regular a interação da microbiota com o hospedeiro (LU *et al.*, 2018). O uso de agonistas de PPAR γ pode reverter a disbiose induzida por dieta hiperlipídica, além de reduzir a inflamação através da diminuição de NLRP6 (receptor domínio pirina do tipo NOD contendo 6) (UL HASAN; RAHMAN; KOBORI, 2019; XU, P. *et al.*, 2017). A suplementação de *Lactobacillus paracasei* pode reverter a redução na expressão de PPAR γ em animais com colite induzida por DSS (SIMEOLI *et al.*, 2015).

Portanto, neste estudo foi proposto avaliar se a ativação do PPAR γ em células mielóides pode prevenir a perda de massa adiposa, funções metabólicas e endócrinas e/ou pode modular a resposta anti-inflamatória, utilizando agonista de PPAR γ *in vivo* e *in vitro*. Para o estudo *in vivo*, propomos a associação da dieta hiperlipídica do modelo de carcinogênese de cólon em animais, sendo esses animais com deleção condicional de PPAR γ em células mielóides.

CONCLUSÃO

Visto os resultados que compararam os efeitos da dieta padrão e da dieta hiperlipídica nos animais com e sem deleção do PPAR γ , e posteriormente os resultados obtidos com o modelo de carcinogênese de cólon associado ao tratamento com agonista de PPAR γ , podemos concluir que:

- I. Os efeitos das dietas são semelhantes entre os genótipos. Os resultados apresentados demonstraram que enquanto a dieta hiperlipídica não altera o perfil de macrófagos classicamente conhecidos pelo aumento do fenótipo M1 no tecido adiposo, há o aumento de células M1 Ly6C^{high} pela dieta hiperlipídica nos animais KO no intestino grosso;
- II. Ao analisar os efeitos da indução do câncer e do tratamento com pioglitazona, a deleção do PPAR γ diminui a taxa de sobrevivência e atenua a perda de tecido adiposo subcutâneo, além de reduzir a expressão gênica de fatores nucleares relacionados à inflamação. Além disso, o câncer promoveu o aumento da porcentagem de macrófagos M1 Ly6C^{high} no intestino grosso; Hipoteticamente acreditávamos que aumentando o percentual de macrófagos M1 os animais poderiam ter uma melhor resposta antitumoral, mas isto não ocorreu;
- III. A pioglitazona foi eficiente em reduzir MCP-1 e TNF- α , e recuperar a quantidade de macrófagos residentes nos animais KO com câncer, no tecido adiposo. Já no intestino grosso, a pioglitazona foi eficiente em reduzir a porcentagem de células residentes (Ly6c^{low}) aumentadas pelo câncer. Podemos sugerir que os animais com deleção de PPAR γ tem maior mudança no perfil de macrófagos que podem ser revertidos com o uso da pioglitazona;

Portanto, observamos que a inibição do PPAR γ , em modelos de deleção genética para células mielóides, assim como, o caminho oposto pela ativação deste fator de transcrição pela pioglitazona foram capazes de alterar sobremaneira a população de macrófagos no tecido adiposo e intestino, modificar a homeostase do hospedeiro, mas não produziram efeitos significativos sobre o desenvolvimento tumoral. Interessantemente, a ausência de PPAR γ em células mielóides reduziu marcadores inflamatórios no tecido adiposo de animais portadores de tumor, mas

isso não foi efetivo para melhorar a expectativa de vida dos mesmos, ao contrário, já que observamos um maior número de óbitos durante o protocolo de indução tumoral exatamente nesses camundongos KO. Sendo assim podemos considerar que cotratamentos que visem a modulação do PPAR γ podem auxiliar em efeitos secundários sobre o hospedeiro, mas sem influenciar no desenvolvimento e severidade do tumor de cólon induzido por drogas.

REFERÊNCIAS

- AHSAN, Waqar. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Current Perspective. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 25, n. 23, p. 2540–2554, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190716094852>. Acesso em: 2 mar. 2021.
- AIRLEY, Rachel *et al.* Glucose transporter Glut-1 is detectable in peri-necrotic regions in many human tumor types but not normal tissues: Study using tissue microarrays HHS Public Access. **Ann Anat**, [s. l.], v. 192, n. 3, p. 133–138, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2010.03.001>
- ALLAIRE, Joannie M. *et al.* The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 39, n. 9, p. 677–696, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.IT.2018.04.002>. Acesso em: 22 set. 2021.
- ALZAID, Fawaz *et al.* Regulation of glucose transporter expression in human intestinal Caco-2 cells following exposure to an anthocyanin-rich berry extract. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 8, n. 11, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078932>
- AMABEBE, Emmanuel *et al.* Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 123, n. 10, p. 1127–1137, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>. Acesso em: 12 set. 2021.
- AMERICAN INSTITUTE OF CANCER RESEARCH. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. **Continuous Update Project**, [s. l.], p. 42–44, 2018. Disponível em: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2021.
- APARICIO, T *et al.* Leptin stimulates the proliferation of human colon cancer cells in vitro but does not promote the growth of colon cancer xenografts in nude mice or intestinal tumorigenesis in ApcMin/+ mice. **Gut**, [s. l.], v. 54, n. 8, p. 1136–1145, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/GUT.2004.060533>. Acesso em: 17 out. 2021.
- BAI, Jie *et al.* Downregulation of lncRNA AWPPH inhibits colon cancer cell proliferation by downregulating GLUT-1. **Oncology Letters**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 2007–2012, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10515>. Acesso em: 8 jun. 2021.
- BAIN, C C *et al.* Resident and pro-inflammatory macrophages in the colon represent alternative context-dependent fates of the same Ly6Chi monocyte precursors. **Mucosal Immunology**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 498, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/MI.2012.89>. Acesso em: 21 set. 2021.
- BELCHIOR, Thiago *et al.* Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation through PPAR γ -dependent and PPAR γ -independent actions. **Molecular Nutrition & Food Research**, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 957–967, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/MNFR.201400914>. Acesso em: 11 set. 2021.

BIONDO, Luana A. *et al.* Pharmacological Strategies for Insulin Sensitivity in Obesity and Cancer: Thiazolidinediones and Metformin. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 932–945, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200122124116>

BÜRTIN, Florian; MULLINS, Christina S.; LINNEBACHER, Michael. **Mouse models of colorectal cancer: Past, present and future perspectives**. [S. l.]: Baishideng Publishing Group Co, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I13.1394>. Acesso em: 14 abr. 2021.

CANI, Patrice D.; JORDAN, Benedicte F. **Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0025-6>. Acesso em: 8 jun. 2021.

CASTOLDI, Angela *et al.* The Macrophage Switch in Obesity Development. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 6, n. JAN, p. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2015.00637>. Acesso em: 12 set. 2021.

CAVICCHI, M; WHITTLE, B J R. Regulation of induction of nitric oxide synthase and the inhibitory actions of dexamethasone in the human intestinal epithelial cell line, Caco-2: influence of cell differentiation. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 128, n. 3, p. 705–715, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702827>. Acesso em: 6 maio 2020.

CHANG, ML; YANG, Z; YANG, SS. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 21, n. 21, p. 1–36, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/IJMS21218308>. Acesso em: 20 set. 2021.

CHARETTE, N *et al.* Prognostic value of adipose tissue and muscle mass in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of two non-randomized phase II trials. **BMC cancer**, [s. l.], v. 19, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S12885-019-5319-8>. Acesso em: 17 out. 2021.

CHEN, Shan Wen *et al.* Protective effect of hydrogen sulfide on TNF- α and IFN- γ -induced injury of intestinal epithelial barrier function in Caco-2 monolayers. **Inflammation Research**, [s. l.], v. 64, n. 10, p. 789–797, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0862-5>

CHEN, Si Zeng; XIAO, Jian Dong. Rosiglitazone and imidapril alone or in combination alleviate muscle and adipose depletion in a murine cancer cachexia model. **Tumor Biology**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 323–332, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1043-1>. Acesso em: 5 jan. 2021.

CHOI, Hyung Muk; DOSS, Hari Madhuri; KIM, Kyoung Soo. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. **International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol. 21, Page 1219**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 1219, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/IJMS21041219>. Acesso em: 21 set. 2021.

CLAPPER, Margie Lee; COOPER, Harry Stanley; CHANG, Wen Chi Lee. **Dextran sulfate sodium-induced colitis-associated neoplasia: A promising model for**

the development of chemopreventive interventions. [S. l.]: Acta Pharmacol Sin, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00695.x>. Acesso em: 2 mar. 2021.

COLANGELO, Tommaso *et al.* Friend or foe?: The tumour microenvironment dilemma in colorectal cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, [s. l.], v. 1867, n. 1, p. 1–18, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BBCAN.2016.11.001>

COLLINO, Massimo *et al.* Pioglitazone improves lipid and insulin levels in overweight rats on a high cholesterol and fructose diet by decreasing hepatic inflammation. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 160, n. 8, p. 1892–1902, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00671.x>. Acesso em: 2 mar. 2021.

COPELAND, William C. *et al.* Mitochondrial DNA alterations in cancer. **Cancer Investigation**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 557–569, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1081/CNV-120002155>. Acesso em: 20 abr. 2021.

COTECHINI, Tiziana; MEDLER, Terry R.; COUSSENS, Lisa M. **Myeloid Cells as Targets for Therapy in Solid Tumors.** [S. l.]: Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000132>. Acesso em: 14 abr. 2021.

DANESE, S.; MANTOVANI, A. **Inflammatory bowel disease and intestinal cancer: A paradigm of the Yin-Yang interplay between inflammation and cancer.** [S. l.]: Nature Publishing Group, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/onc.2010.109>. Acesso em: 2 mar. 2021.

DE MENDONÇA, Mariana *et al.* Adiponectin is required for pioglitazone-induced improvements in hepatic steatosis in mice fed a high-fat diet. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [s. l.], v. 493, p. 110480, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110480>. Acesso em: 24 abr. 2021.

DE MUNCK, Toon J.I.; SOETERS, Peter B.; KOEK, Ger H. **The role of ectopic adipose tissue: benefit or deleterious overflow?** [S. l.]: Springer Nature, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00713-4>. Acesso em: 8 jun. 2021.

DE SOUZA, C.O. *et al.* Palmitoleic Acid Improves Metabolic Functions in Fatty Liver by PPAR α -Dependent AMPK Activation. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 232, n. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.25715>

DELERIVE, P.; FRUCHART, J. C.; STAELS, B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. **Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 169, n. 3, p. 453–459, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1690453>. Acesso em: 14 abr. 2021.

DOU, Xiaotan *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ is downregulated in ulcerative colitis and is involved in experimental colitis-associated neoplasia. **Oncology Letters**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1259–1266, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3397>. Acesso em: 5 jan. 2021.

ELLULU, Mohammed S. *et al.* Obesity & inflammation: The linking mechanism & the

complications. **Archives of Medical Science**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 851–863, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>. Acesso em: 5 jan. 2021.

ENOS, Reilly T. *et al.* High-fat diets rich in saturated fat protect against Azoxymethane/Dextran sulfate sodium-induced colon cancer. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, [s. l.], v. 310, n. 11, p. G906–G919, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00345.2015>. Acesso em: 5 jan. 2021.

EVANS, Nicholas P. *et al.* Conjugated linoleic acid ameliorates inflammation-induced colorectal cancer in mice through activation of PPAR γ . **Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 140, n. 3, p. 515–521, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/jn.109.115642>. Acesso em: 2 mar. 2021.

FANG, Sitian; FANG, Xiao. **Advances in glucose metabolism research in colorectal cancer (Review)**. [S. l.]: Spandidos Publications, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/br.2016.719>. Acesso em: 14 abr. 2021.

FENG, Wenming *et al.* Role of glucose metabolism related gene GLUT1 in the occurrence and prognosis of colorectal cancer. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 34, p. 56850, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.18090>. Acesso em: 16 set. 2021.

FENTON, JI *et al.* Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in Apc Min/+ colon epithelial cells. **International journal of cancer**, [s. l.], v. 122, n. 11, p. 2437–2445, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/IJC.23436>. Acesso em: 20 set. 2021.

FLEMING, Matthew *et al.* **Colorectal carcinoma: Pathologic aspects**. [S. l.]: Pioneer Bioscience Publishing, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030>. Acesso em: 14 abr. 2021.

FREZZA, E E; WACHTEL, S; CHIRIVA-INTERNATI, M. Recent advances in clinical practice INFLUENCE OF OBESITY ON THE RISK OF DEVELOPING COLON CANCER. **Gut**, [s. l.], v. 55, p. 285–291, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073163>. Acesso em: 5 jan. 2021.

GENUA, Flavia *et al.* **The Role of Gut Barrier Dysfunction and Microbiome Dysbiosis in Colorectal Cancer Development**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.626349>. Acesso em: 22 jun. 2021.

GHOSH, Dipanjana *et al.* Identification of key players for colorectal cancer metastasis by iTRAQ quantitative proteomics profiling of isogenic SW480 and SW620 cell lines. **Journal of Proteome Research**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. 4373–4387, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/pr2005617>. Acesso em: 14 abr. 2021.

GIORGINO, Francesco; LAVIOLA, L.; ERIKSSON, J. W. **Regional differences of insulin action in adipose tissue: Insights from in vivo and in vitro studies**. [S. l.: s. n.], 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2004.01385.x>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GOMES, Aline Corado; HOFFMANN, Christian; MOTA, João Felipe. **The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity**. [S. l.]: Taylor and Francis

Inc., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>. Acesso em: 24 jun. 2021.

GREIJER, Astrid E. *et al.* Presence of HIF-1 and related genes in normal mucosa, adenomas and carcinomas of the colorectum. **Virchows Archiv**, [s. l.], v. 452, n. 5, p. 535–544, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00428-008-0578-9>. Acesso em: 14 abr. 2021.

HAN, J *et al.* Subcutaneous, but not visceral, adipose tissue as a marker for prognosis in gastric cancer patients with cachexia. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, [s. l.], v. 40, n. 9, p. 5156–5161, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2021.08.003>. Acesso em: 15 set. 2021.

HERNANDEZ-QUILES, Miguel; BROEKEMA, Marjoleine F.; KALKHOVEN, Eric. PPAR γ in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 0, p. 36, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.624112>

HILL, David A. *et al.* Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 115, n. 22, p. E5096–E5105, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/PNAS.1802611115>. Acesso em: 21 set. 2021.

HILLENBRAND, Andreas *et al.* Changed adipocytokine concentrations in colorectal tumor patients and morbidly obese patients compared to healthy controls. **BMC Cancer**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 545, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-545>. Acesso em: 5 jan. 2021.

HIMBERT, C. *et al.* Body Fatness, Adipose Tissue Compartments, and Biomarkers of Inflammation and Angiogenesis in Colorectal Cancer: The ColoCare Study. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 76–82, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0654>. Acesso em: 22 set. 2021.

HIMBERT, C *et al.* Signals from the Adipose Microenvironment and the Obesity-Cancer Link-A Systematic Review. **Cancer Prev Res (Phila)**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 494–506, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0322> [pii]10.1158/1940-6207.CAPR-16-0322

HINE, Ashley M.; LOKE, P'ng. Intestinal Macrophages in Resolving Inflammation. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 203, n. 3, p. 593–599, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900345>. Acesso em: 21 abr. 2021.

HOFMANOVÁ, Jiřina *et al.* Interaction of dietary fatty acids with tumour necrosis factor family cytokines during colon inflammation and cancer. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2014, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/848632>

HONTECILLAS, Raquel *et al.* Immunoregulatory mechanisms of macrophage PPAR γ in mice with experimental inflammatory bowel disease. **Mucosal immunology**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 304, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/MI.2010.75>. Acesso em: 22 set. 2021.

HONTECILLAS, Raquel; BASSAGANYA-RIERA, Josep. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Is Required for Regulatory CD4⁺ T Cell-Mediated Protection against Colitis. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 178, n. 5, p. 2940–2949, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.178.5.2940>. Acesso em: 22 set. 2021.

HOWLADER, Mithu *et al.* Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: A descriptive review. **Heliyon**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. e07851, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2021.E07851>. Acesso em: 11 set. 2021.

HUANG, C. Y. *et al.* Resistance to hypoxia-induced necroptosis is conferred by glycolytic pyruvate scavenging of mitochondrial superoxide in colorectal cancer cells. **Cell Death and Disease**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. e622, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.149>. Acesso em: 14 abr. 2021.

HUANG, Jianfeng; DIAZ-MECO, Maria T.; MOSCAT, Jorge. **The macroenvironmental control of cancer metabolism by p62**. [S. l.]: Taylor and Francis Inc., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1520566>. Acesso em: 10 jun. 2021.

HUIN, Cécile *et al.* Expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma in differentiating human colon carcinoma Caco-2 cells. **Biology of the Cell**, [s. l.], v. 94, n. 1, p. 15–27, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0248-4900\(01\)01178-9](https://doi.org/10.1016/S0248-4900(01)01178-9). Acesso em: 17 abr. 2021.

IFTIKHAR, Maryam *et al.* **Transport, metabolism and remedial potential of functional food extracts (FFE) in Caco-2 cells monolayer: A review**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109240>. Acesso em: 9 jun. 2021.

INCA. **Tipos de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer**. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/c.ancer-de-intestino>. Acesso em: 5 jan. 2021.

INUKAI, Kouichi *et al.* Targeting of GLUT1-GLUT5 Chimeric Proteins in the Polarized Cell Line Caco-2. **Molecular Endocrinology**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 442–449, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/mend.11.4.9873>. Acesso em: 18 maio 2020.

IVANOV, Stoyan *et al.* Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 271, p. 102–110, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2018.01.018>. Acesso em: 21 set. 2021.

JANANI, C; RANJITHA KUMARI, B. PPAR gamma gene--a review. **Diabetes & metabolic syndrome**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 46–50, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2014.09.015>. Acesso em: 11 set. 2021.

KANNEN, Vinicius *et al.* Partial lipectomy reduces dimethylhydrazine-induced carcinogenic initiation in the colon of rats. **Toxicology**, [s. l.], v. 316, n. 1, p. 9–13, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.11.010>. Acesso em: 20 abr. 2021.

KASPRZAK, Aldona. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose

Metabolism in Colorectal Cancer. **International Journal of Molecular Sciences** **2021**, Vol. **22**, Page **6434**, [s. l.], v. 22, n. 12, p. 6434, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/IJMS22126434>. Acesso em: 20 set. 2021.

KATAFUCHI, T *et al.* PPAR γ -K107 SUMOylation regulates insulin sensitivity but not adiposity in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 115, n. 48, p. 12102–12111, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/PNAS.1814522115>. Acesso em: 14 set. 2021.

KAWAGUCHI, Hiroko *et al.* Permeability modulation of human intestinal Caco-2 cell monolayers by interferons. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 45–50, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.06.012>

KAWAGUCHI, Makiko *et al.* Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in mice. **Cancer Science**, [s. l.], v. 106, n. 9, p. 1130–1136, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cas.12725>. Acesso em: 5 jan. 2021.

KIM, Minkyong; PARK, Kyong. Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. **Nutrients** **2018**, Vol. **10**, Page **1963**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 1963, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/NU10121963>. Acesso em: 16 set. 2021.

KIM, Sang Hoon; LIM, Yun Jeong. The role of microbiome in colorectal carcinogenesis and its clinical potential as a target for cancer treatment. **Intestinal Research**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5217/ir.2021.00034>. Acesso em: 21 jun. 2021.

KIM, Seung Won *et al.* Bifidobacterium lactis inhibits NF- κ B in intestinal epithelial cells and prevents acute colitis and colitis-associated colon cancer in mice. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. 1514–1525, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/IBD.21262>. Acesso em: 11 out. 2021.

LARROSA, Mar; TOMÁS-BARBERÁN, Francisco A.; ESPÍN, Juan Carlos. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway. **Journal of Nutritional Biochemistry**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 611–625, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.09.004>

LAU, Eva *et al.* The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity. **Nutrition and Metabolism**, [s. l.], v. 13, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0089-7>. Acesso em: 22 jun. 2021.

LE DRÉAN, G *et al.* Visceral adipose tissue and leptin increase colonic epithelial tight junction permeability via a RhoA-ROCK-dependent pathway. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 1059–1070, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/FJ.13-234203>. Acesso em: 20 set. 2021.

LEA, Tor. Caco-2 cell line. *In*: THE IMPACT OF FOOD BIOACTIVES ON HEALTH: IN VITRO AND EX VIVO MODELS. [S. l.]: Springer International Publishing, 2015. p.

103–111. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-16104-4_10. Acesso em: 27 abr. 2021.

LEBOVITZ, Harold E. **Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications**. [S. l.]: Springer, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1270-y>. Acesso em: 16 abr. 2021.

LECARPENTIER, Yves *et al.* **Interactions between PPAR Gamma and the Canonical Wnt/Beta-Catenin Pathway in Type 2 Diabetes and Colon Cancer**. [S. l.]: Hindawi Limited, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/5879090>

LEFEBVRE, Anne-Marie *et al.* Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APCMin/+ mice. **Nature Medicine** **1998 4:9**, [s. l.], v. 4, n. 9, p. 1053–1057, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/2036>. Acesso em: 21 set. 2021.

LENGYEL, Ernst *et al.* **Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors**. [S. l.]: Cell Press, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.03.004>

LETEURTRE, Emmanuelle *et al.* Differential mucin expression in colon carcinoma HT-29 clones with variable resistance to 5-fluorouracil and methotrexate. **Biology of the Cell**, [s. l.], v. 96, n. 2, p. 145–151, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biolcel.2003.12.005>. Acesso em: 14 abr. 2021.

LEWIS, James D. *et al.* Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 314, n. 3, p. 265–277, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7996>. Acesso em: 4 ago. 2020.

LI, Hong Xing *et al.* **Epigenetic regulation of adipocyte differentiation and adipogenesis**. [S. l.]: Springer, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1631/jzus.B0900401>. Acesso em: 20 abr. 2021.

LI, Yang *et al.* Prognostic significance of cyclin D1 expression in colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 94508, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094508>. Acesso em: 17 abr. 2021.

LI, Yanlong *et al.* Total polysaccharides of adlay bran (: *Coix lachryma-jobi* L.) improve TNF- α induced epithelial barrier dysfunction in Caco-2 cells via inhibition of the inflammatory response. **Food and Function**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 2906–2913, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c9fo00590k>

LU, P. *et al.* Intestinal epithelial Toll-like receptor 4 prevents metabolic syndrome by regulating interactions between microbes and intestinal epithelial cells in mice. **Mucosal Immunology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 727–740, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mi.2017.114>. Acesso em: 24 jun. 2021.

LÜDTKE, Angelika *et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ C190S Mutation Causes Partial Lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 92, n. 6, p. 2248–2255, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2624>. Acesso em: 14 abr. 2021.

MAGNE, Fabien *et al.* **The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?**. [S. l.]: MDPI AG, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12051474>. Acesso em: 22 jun. 2021.

MALCOMSON, Fiona C. *et al.* Resistant starch supplementation increases crypt cell proliferative state in the rectal mucosa of older healthy participants. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 124, n. 4, p. 374–385, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114520001312>. Acesso em: 8 jun. 2021.

MARTIN, Harry. **Role of PPAR-gamma in inflammation. Prospects for therapeutic intervention by food components**. [S. l.]: Mutat Res, 2010a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.009>. Acesso em: 5 jan. 2021.

MARTIN, Harry. **Role of PPAR-gamma in inflammation. Prospects for therapeutic intervention by food components**. [S. l.]: Mutat Res, 2010b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.009>. Acesso em: 14 abr. 2021.

MATTHIESSEN, MW *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor expression and activation in normal human colonic epithelial cells and tubular adenomas. **Scandinavian journal of gastroenterology**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 198–205, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00365520410009573>. Acesso em: 21 set. 2021.

MLECZKO, Justyna *et al.* Extracellular Vesicles from Hypoxic Adipocytes and Obese Subjects Reduce Insulin-Stimulated Glucose Uptake. **Molecular Nutrition & Food Research**, [s. l.], v. 62, n. 5, p. 1700917, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/MNFR.201700917>. Acesso em: 11 set. 2021.

MONAJEMI, Houshang *et al.* Clinical case seminar: Familial partial lipodystrophy phenotype resulting from a single-base mutation in deoxyribonucleic acid-binding domain of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *In*: , 2007. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. [S. l.]: Endocrine Society, 2007. p. 1606–1612. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1807>. Acesso em: 14 abr. 2021.

MOOSAVI, SM *et al.* The effect of Faecalibacterium prausnitzii and its extracellular vesicles on the permeability of intestinal epithelial cells and expression of PPARs and ANGPTL4 in the Caco-2 cell culture model. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 1061–1069, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S40200-020-00605-1>. Acesso em: 12 set. 2021.

MUGHAL, Amreen; KUMAR, Dinesh; VIKRAM, Ajit. **Effects of Thiazolidinediones on metabolism and cancer: Relative influence of PPAR γ and IGF-1 signaling**. [S. l.]: Elsevier, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.10.057>. Acesso em: 17 abr. 2021.

MURPHY, RA *et al.* Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 482–487, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2009.11.006>. Acesso em: 15 set. 2021.

NAIR, Rajesh R.; TOLENTINO, Joel H.; HAZLEHURST, Lori A. **Role of STAT3 in**

transformation and drug resistance in CML. [S. l.: s. n.], 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00030>

NAKANO, O *et al.* Rapid decline in visceral adipose tissue over 1 month is associated with poor prognosis in patients with unresectable pancreatic cancer. **Cancer medicine**, [s. l.], v. 10, n. 13, p. 4291–4301, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/CAM4.3964>. Acesso em: 15 set. 2021.

NESTI, Lorenzo *et al.* Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. **Cardiovascular Diabetology**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 109, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01294-7>. Acesso em: 8 jun. 2021.

NOTARNICOLA, Maria *et al.* Low Levels of Lipogenic Enzymes in Peritumoral Adipose Tissue of Colorectal Cancer Patients. **Lipids** **2011** **47:1**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 59–63, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/S11745-011-3630-5>. Acesso em: 17 out. 2021.

OGINO, Shuji *et al.* Colorectal Cancer Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPARG, PPAR γ) Is Associated With Good Prognosis. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 136, n. 4, p. 1242–1250, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.048>. Acesso em: 16 abr. 2021.

OSAWA, Emi *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands suppress colon carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 124, n. 2, p. 361–367, 2003a. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50067>. Acesso em: 5 jan. 2021.

OSAWA, Emi *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands suppress colon carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 124, n. 2, p. 361–367, 2003b. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50067>. Acesso em: 16 abr. 2021.

PAN, Qingfei *et al.* Genomic variants in mouse model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate improperly mimic human colorectal cancer. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–12, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00057-3>. Acesso em: 9 jun. 2021.

PANCIONE, Massimo *et al.* Epigenetic Silencing of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Is a Biomarker for Colorectal Cancer Progression and Adverse Patients' Outcome. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. e14229, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014229>. Acesso em: 16 abr. 2021.

PARIKH, Alexander A. *et al.* Interleukin-1 β and interferon- γ regulate interleukin-6 production in cultured human intestinal epithelial cells. **Shock**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 249–255, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00024382-199710000-00003>

PELLO, Oscar M. *et al.* Role of c-MYC in alternative activation of human macrophages and tumor-associated macrophage biology. **Blood**, [s. l.], v. 119, n. 2, p. 411–421, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-339911>

PERŠE, Martina; CERAR, Anton. **Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats.** [S.

./]: Hindawi Limited, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2011/473964>. Acesso em: 2 mar. 2021.

PINHO, Mauro de Souza Leite. Câncer stem cells: A new concept in colorectal carcinogenesis. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 120–124, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-98802009000100018>. Acesso em: 2 mar. 2021.

POLITO, RITA *et al.* Adiponectin Is Inversely Associated With Tumour Grade in Colorectal Cancer Patients. **Anticancer Research**, [s. l.], v. 40, n. 7, p. 3751–3757, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21873/ANTICANRES.14364>. Acesso em: 20 set. 2021.

POPIVANOVA, Boryana K. *et al.* Blocking TNF- α in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 118, n. 2, p. 560–570, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI32453>. Acesso em: 24 abr. 2021.

QIAN, Shuwen; TANG, Yan; TANG, Qi-Qun. Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 296, p. 100678, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100678>. Acesso em: 10 jun. 2021.

RICCARDI, Daniela Mendes dos Reis *et al.* Plasma Lipid Profile and Systemic Inflammation in Patients With Cancer Cachexia. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 7, p. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FNUT.2020.00004>. Acesso em: 15 set. 2021.

RODEN, M. *et al.* Free fatty acid kinetics during long-term treatment with pioglitazone added to sulfonylurea or metformin in Type 2 diabetes. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 265, n. 4, p. 476–487, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2796.2008.02040.X>. Acesso em: 15 set. 2021.

ROHM, Theresa V. *et al.* Obesity in Humans Is Characterized by Gut Inflammation as Shown by Pro-Inflammatory Intestinal Macrophage Accumulation. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.668654>. Acesso em: 8 jun. 2021.

RUGGIERO, Alistaire D.; KEY, Chia Chi Chuang; KAVANAGH, Kylie. **Adipose Tissue Macrophage Polarization in Healthy and Unhealthy Obesity**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.625331>. Acesso em: 10 jun. 2021.

RUTTEN, Iris J.G. *et al.* Loss of skeletal muscle during neoadjuvant chemotherapy is related to decreased survival in ovarian cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 458–466, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/JCSM.12107>. Acesso em: 15 set. 2021.

SAAD, Mario J.A. *et al.* Insulin induces tyrosine phosphorylation of JAK2 in insulin-sensitive tissues of the intact rat. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 271, n. 36, p. 22100–22104, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.36.22100>. Acesso em: 24 abr. 2021.

SABARATNAM, Rugivan; SVENNINGSEN, Per. Adipocyte-Endothelium Crosstalk in Obesity. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 0, p. 965, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.681290>

SABATINO, Lina *et al.* Emerging role of the β -catenin-PPAR γ axis in the pathogenesis of colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 20, n. 23, p. 7137–7151, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7137>. Acesso em: 19 nov. 2020.

SABATINO, Lina *et al.* **PPARG epigenetic deregulation and its role in colorectal tumorigenesis**. [S. l.]: PPAR Res, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/687492>. Acesso em: 5 jan. 2021.

SAKHARKAR, Meena K. *et al.* **Therapeutic implications of targeting energy metabolism in breast cancer**. [S. l.: s. n.], 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/109285>

SAMBUY, Y. *et al.* **The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: Influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics**. [S. l.]: Cell Biol Toxicol, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10565-005-0085-6>. Acesso em: 14 abr. 2021.

SAWHNEY, Rajinder S. *et al.* Differences in sensitivity of biological functions mediated by epidermal growth factor receptor activation with respect to endogenous and exogenous ligands. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 277, n. 1, p. 75–86, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M103268200>

SCHREIBER, Isabelle *et al.* BMPs as new insulin sensitizers: enhanced glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes via PPAR γ and GLUT4 upregulation. **Scientific Reports 2017 7:1**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–13, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17595-5>. Acesso em: 11 set. 2021.

SCHWARTZ, Betty; YEHUDA-SHNAIDMAN, Einav. **Putative role of adipose tissue in growth and metabolism of colon cancer cells**. [S. l.]: Frontiers Research Foundation, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00164>. Acesso em: 20 abr. 2021.

SHAH, Yatrik M; MORIMURA, Keiichirou; GONZALEZ, Frank J. Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ in Macrophage Suppresses Experimentally-Induced Colitis. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, [s. l.], v. 292, n. 2, p. G657, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00381.2006>. Acesso em: 22 set. 2021.

SHARMA, Arya M.; STAELS, Bart. **Review: Peroxisome proliferator-activated receptor γ and adipose tissue - Understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism**. [S. l.]: Endocrine Society, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1268>. Acesso em: 5 jan. 2021.

SILVEIRA, L.S. *et al.* Macrophage immunophenotype but not anti-inflammatory profile is modulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in exercised obese mice. **Exercise immunology review**, [s. l.], v. 26, 2020.

SILVEIRA LS *et al.* **Macrophage immunophenotype but not anti-inflammatory**

profile is modulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in exercised obese mice - PubMed. [S. I.], 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139355/>. Acesso em: 21 abr. 2021.

SILVÉRIO, Renata *et al.* Lipases and lipid droplet-associated protein expression in subcutaneous white adipose tissue of cachectic patients with cancer. **Lipids in Health and Disease** 2017 16:1, [s. I.], v. 16, n. 1, p. 1–11, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S12944-017-0547-X>. Acesso em: 15 set. 2021.

SIMEOLI, Raffaele *et al.* Preventive and therapeutic effects of Lactobacillus Paracasei B21060-based synbiotic treatment on gut inflammation and barrier integrity in colitic mice. **Journal of Nutrition**, [s. I.], v. 145, n. 6, p. 1202–1210, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/jn.114.205989>

SOUZA-MOREIRA, Luciana *et al.* Adipose-derived Mesenchymal Stromal Cells Modulate Lipid Metabolism and Lipid Droplet Biogenesis via AKT/mTOR –PPAR γ Signalling in Macrophages. **Scientific Reports**, [s. I.], v. 9, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/S41598-019-56835-8>. Acesso em: 12 set. 2021.

SRINIVASAN, Balaji *et al.* **TEER Measurement Techniques for In Vitro Barrier Model Systems.** [S. I.]: SAGE Publications Inc., 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2211068214561025>

STAMP, Craig *et al.* Predominant Asymmetrical Stem Cell Fate Outcome Limits the Rate of Niche Succession in Human Colonic Crypts. **EBioMedicine**, [s. I.], v. 31, p. 166–173, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.017>. Acesso em: 8 jun. 2021.

STOJANOVSKA, Lily; HONISETT, Suzy; KOMESAROFF, Paul. The Anti-Atherogenic Effects of Thiazolidinediones. **Current Diabetes Reviews**, [s. I.], v. 3, n. 1, p. 67–74, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/157339907779802058>. Acesso em: 2 mar. 2021.

SUGIYAMA, Michiko *et al.* Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. **International Journal of Oncology**, [s. I.], v. 34, n. 2, p. 339–344, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.3892/IJO_00000156. Acesso em: 20 set. 2021.

SZEPONIK, Louis *et al.* Intratumoral regulatory T cells from colon cancer patients comprise several activated effector populations. **BMC Immunology** 2021 22:1, [s. I.], v. 22, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S12865-021-00449-1>. Acesso em: 22 set. 2021.

TAKANO, SHOTA *et al.* Pioglitazone, a Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ Acts as an Inhibitor of Colon Cancer Liver Metastasis. **Anticancer Research**, [s. I.], v. 28, n. 6A, 2008.

TANIYAMA, D *et al.* CD204-Positive Tumor-associated Macrophages Relate to Malignant Transformation of Colorectal Adenoma. **Anticancer research**, [s. I.], v. 39, n. 6, p. 2767–2775, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21873/ANTICANRES.13403>. Acesso em: 17 out. 2021.

TAVARES, Vladimir; HIRATA, Mario Hiroyuki; HIRATA, Rosario D.Crespo.

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): Molecular study in glucose homeostasis, lipid metabolism and therapeutic approach. [S. I.]: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000400005>. Acesso em: 15 abr. 2021.

TEIXEIRA, A.A.S. *et al.* Aerobic exercise modulates the free fatty acids and inflammatory response during obesity and cancer cachexia. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, [s. l.], v. 26, n. 3, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2016016490>

TERANISHI, Tetsuya *et al.* Effects of pioglitazone and metformin on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 56, n. 10, p. 1418–1424, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.06.005>. Acesso em: 2 mar. 2021.

THAKER, Ameet I. *et al.* Modeling colitis-associated cancer with azoxymethane (AOM) and dextran sulfate sodium (DSS). **Journal of Visualized Experiments**, [s. l.], n. 67, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3791/4100>. Acesso em: 14 abr. 2021.

THOMAS, Dylan; APOVIAN, Caroline. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. **Metabolism**, [s. l.], v. 72, p. 120–143, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2017.04.005>

THON, Mina; HOSOI, Toru; OZAWA, Koichiro. Insulin enhanced leptin-induced STAT3 signaling by inducing GRP78. **Scientific Reports 2016 6:1**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 1–8, 2016a. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep34312>. Acesso em: 12 set. 2021.

THON, Mina; HOSOI, Toru; OZAWA, Koichiro. Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 0, n. OCT, p. 138, 2016b. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2016.00138>

TRIM, William; TURNER, James E.; THOMPSON, Dylan. **Parallels in immunometabolic adipose tissue dysfunction with ageing and obesity.** [S. I.]: Frontiers Media S.A., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00169>. Acesso em: 10 jun. 2021.

TUOMISTO, Anne *et al.* HIF-1 α expression and high microvessel density are characteristic features in serrated colorectal cancer. **Virchows Archiv**, [s. l.], v. 469, n. 4, p. 395–404, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1988-8>. Acesso em: 8 jun. 2021.

TUOMISTO, Anne E.; MÄKINEN, Markus J.; VÄYRYNEN, Juha P. **Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance.** [S. I.]: Baishideng Publishing Group Co, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4383>. Acesso em: 8 jun. 2021.

TYAGI, Sandeep *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 236, 2011. Disponível em:

<https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879>. Acesso em: 11 out. 2021.

UENO, Toshiya *et al.* Suppressive effect of pioglitazone, a PPAR gamma ligand, on azoxymethane-induced colon aberrant crypt foci in KK-Ay mice. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 4067–4073, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.8.4067>. Acesso em: 20 abr. 2021.

UL HASAN, Arif; RAHMAN, Asadur; KOBORI, Hiroyuki. **Interactions between host PPARs and gut microbiota in health and disease**. [S. l.]: MDPI AG, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20020387>. Acesso em: 24 jun. 2021.

VAIOPOULOS, Aristeidis G *et al.* The role of adiponectin in human vascular physiology. [s. l.], 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.047>

VELÁZQUEZ, Kandy T. *et al.* Weight loss following diet-induced obesity does not alter colon tumorigenesis in the AOM mouse model. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, [s. l.], v. 311, n. 4, p. G699, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00207.2016>. Acesso em: 15 set. 2021.

VERNIA, Filippo *et al.* **Dietary factors modulating colorectal carcinogenesis**. [S. l.]: MDPI AG, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13010143>. Acesso em: 21 jun. 2021.

VILLA, Andre Luiz Prezotto *et al.* PPARG expression in colorectal cancer and its association with staging and clinical evolution. **Acta Cirurgica Brasileira**, [s. l.], v. 35, n. 7, p. 1–8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-865020200070000008>. Acesso em: 24 nov. 2020.

VOUTSADAKIS, Ioannis A. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) and colorectal carcinogenesis. **J Cancer Res Clin Oncol**, [s. l.], v. 133, p. 917–928, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-007-0277-y>

WÄCHTERSCHÄUSER, Astrid; LOITSCH, Stefan M.; STEIN, Jürgen. PPAR- γ is selectively upregulated in Caco-2 cells by butyrate. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 272, n. 2, p. 380–385, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2793>

WANG, Hong *et al.* Colitis-induced IL11 promotes colon carcinogenesis. **Carcinogenesis**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 557–569, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa122>. Acesso em: 8 jun. 2021.

WARBURG, Otto. The Metabolism of Carcinoma Cells. **The Journal of Cancer Research**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 148–163, 1925. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/JCR.1925.148>. Acesso em: 16 set. 2021.

WEN, Yang An *et al.* Adipocytes activate mitochondrial fatty acid oxidation and autophagy to promote tumor growth in colon cancer. **Cell Death and Disease**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. e2593, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.21>. Acesso em: 10 jun. 2021.

WENZEL, Janna *et al.* Loss of the nuclear Wnt pathway effector TCF7L2 promotes migration and invasion of human colorectal cancer cells. **Oncogene**, [s. l.], v. 39, n.

19, p. 3893–3909, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1259-7>. Acesso em: 14 abr. 2021.

XU, Pengfei *et al.* DBZ is a putative PPAR γ agonist that prevents high fat diet-induced obesity, insulin resistance and gut dysbiosis. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, [s. l.], v. 1861, n. 11, p. 2690–2701, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.07.013>. Acesso em: 24 jun. 2021.

XU, Yuting *et al.* Comparison of Different Colorectal Cancer With Liver Metastases Models Using Six Colorectal Cancer Cell Lines. **Pathology and Oncology Research**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 2177–2183, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00805-3>. Acesso em: 9 jun. 2021.

YAGHOUBIZADEH, Musa; PISHKAR, Leila; BASATI, Gholam. Aberrant Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Colorectal Cancer and Their Association with Cancer Progression and Prognosis. [s. l.], 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000503995>. Acesso em: 22 set. 2021.

YAMAZAKI, Daisuke *et al.* Role of adenomatous polyposis coli in proliferation and differentiation of colon epithelial cells in organoid culture. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 3980, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83590-6>. Acesso em: 2 mar. 2021.

YU, Miao *et al.* Inhibition of Macrophage CD36 Expression and Cellular Oxidized Low Density Lipoprotein (oxLDL) Accumulation by Tamoxifen: A PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR) γ -DEPENDENT MECHANISM *. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 291, n. 33, p. 16977–16989, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/JBC.M116.740092>. Acesso em: 15 set. 2021.

YUSUP, Abdiryim *et al.* Ethanol Extract of Abnormal Savda Munziq, a Herbal Preparation of Traditional Uighur Medicine, Inhibits Caco-2 Cells Proliferation via Cell Cycle Arrest and Apoptosis. [s. l.], v. 2012, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/926329>

ZHAO, Qin *et al.* Adiponectin administration alleviates DSS-induced colonic inflammation in Caco-2 cells and mice. **Inflammation Research**, [s. l.], v. 67, n. 8, p. 663–670, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1155-6>

ZURLO, Diana *et al.* The antiproliferative and proapoptotic effects of cladosporens A and B are related to their different binding mode as PPAR γ ligands. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 108, p. 22–35, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.03.007>. Acesso em: 17 abr. 2021.