

HENRIQUE RODRIGUES DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO PAPEL DO PPAR- γ EM MODELO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA
INDUZIDA POR CISPLATINA *in vitro*

BRASÍLIA,

2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

HENRIQUE RODRIGUES DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO PAPEL DO PPAR- γ EM MODELO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA
INDUZIDA POR CISPLATINA *in vitro*

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientadora: Dra. Djane Braz Duarte

Brasília,

2017

HENRIQUE RODRIGUES DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO PAPEL DO PPAR- γ EM MODELO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA
INDUZIDA POR CISPLATINA *in vitro*

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de
título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

BANCA EXAMINADORA

Djane Braz Duarte - (presidente)

Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília

Mani Indiana Funez

Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me concedido o dom da vida, por me permitir ter a experiência de vivê-la, por ser meu refúgio nos momentos difíceis, por fazer parte dos meus momentos de felicidade. Por fim, obrigado Deus, por me permitir viver meus sonhos.

Aos meus pais, Angelice e Zildevan, e à minha irmã Lílian, que sempre presentes me incentivam a seguir meus desejos, que com amor apoiam minhas decisões e me dão suporte em todos os momentos da minha vida. Que me encorajam a continuar, mesmo quando parar não é possibilidade. Obrigado por tudo! Espero que alguns dos seus sonhos sejam realizados através de mim.

À minha segunda família, Neide, Joaquim, Letícia, Daniel e Larissa, que oferecem ajuda, mesmo quando não sei que desta preciso.

À minha orientadora, Professora Djane, confiou em mim para realizar esse projeto, que me deu a oportunidade de entrar no mundo da ciência, que me permitiu descobrir quão bela é a vida de descobertas, que a mim ofereceu a oportunidade de me desafiar. Obrigado pela paciência, por “estar do lado” em momentos difíceis que passei, por me ensinar a ser cientista, por ser inspiração na ciência e na vida.

À Caroline Lourenço (Carol), que foi uma madrinha nesse trabalho. Obrigado por todos os ensinamentos, as críticas e, não menos importante, as risadas que compartilhamos. Você é uma pessoa muito especial, a mais legal que eu conheço. Esse trabalho não seria o mesmo sem você.

À professora Michella, que sempre serena e bem-humorada me ajudou com os experimentos, me aconselhou sobre a vida e me entusiasmou com a pesquisa.

Às Professoras Dra. Mani Indiana Funez, Professora Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Sousa e professora Dra. Dayde Lane Mendonça da Silva, que tão prontamente aceitaram compor a banca examinadora deste trabalho, por doar seus tempos para engrandecer esse trabalho.

Aos meus amigos da vida: Thayná, Aline, Maiza, Daniella, Natane e Mayara. Não tenho nem palavras para descrever o quão importante vocês são. Obrigado por tudo.

Um agradecimento especial à Thayná. Que sempre esteve presente, que me ajudou em exatamente tudo que eu pedi, por tão cuidadosamente apontar melhoras para realização deste. Sou muito grato por você existir na minha vida.

Aos outros alunos do nosso grupo de pesquisa, pelas nossas discussões e ensinamentos. Obrigado Ellen, Gabriela, Igor, Júlia, Nayara e Vanessa. Nossas reuniões são sempre engrandecedoras.

Aos funcionários do CIEX, por cederem o espaço para a realização dos procedimentos com os animais utilizados nesse projeto. Um agradecimento especial à veterinária responsável Ana Luiza Sarkis Vieira, que sempre muito solícita, esteve presente em várias etapas desse. Muito obrigado!

À Gleice, por em tão pouco tempo se tornar uma amiga de infância. Obrigado por nossas conversas, pela sua companhia, por sempre partilhar de tudo comigo (de assuntos importantes a memes), por sempre estar presente. Obrigado por eu te conhecer.

À Mariella, que de um jeito duro e macio ao mesmo tempo, me ensina muito sobre tudo. Obrigado pelas conversas e conselhos. Você é muito merecedora do que tem.

À Bel. Muito obrigado por sempre me falar para seguir em frente, obrigado por partilhar momentos da sua vida comigo, obrigado por estar sempre do lado. Que isso dure para sempre.

À Anna Paula pelas nossas conversas sobre futuro, trajetória e pelas divisões de preocupações, que foram muitas. Que seja da FCE para toda vida!

À Simone, que sempre efusiva, traz risadas não só para mim, mas também para o laboratório. Obrigado por sempre me ouvir, foi muito importante.

À Cinthia, que com suas “características” atraiu muita positividade na minha vida. Obrigado por ser essa pessoa que, mesmo durona, se preocupa e incentiva, sabe e divide. Aprendi e aprendo muito com você!

Às “angelicats”: Carol Martins, Fernandinha (que abraço bom!) e Bruna, que sempre de excelente humor, me contagiam.

Ao Kaian, que sempre se dispôs a ajudar. Você sempre salva a vida de nós do FarMol que sempre apanhamos com nossos computadores.

Ao Sidney, que é um entusiasta da ciência. Obrigado por servir de inspiração.

Aos professores do FarMol, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho. Obrigado professora Marília Barros, professora Fátima Borin, professor Luiz Simeoni, professora Angélica Amato, professora Adriana Lofrano, professora Marie Togashi, professor Guilherme Martins e ao professor Francisco de Assis.

À equipe do FarMol, que mesmo pelos bastidores, faz o FarMol girar. Obrigado Rilva, Luciano, Paloma, Taís e Vinícius.

A todos aqueles que sempre torceram pelo meu sucesso.

“Para mim, é muito melhor compreender o Universo como ele realmente é do que persistir no engano, por mais satisfatório e tranquilizador que possa ser.”

- Carl Sagan, em O mundo assombrado pelos demônios.

RESUMO

Várias drogas usadas no tratamento antitumoral são tóxicas para o sistema nervoso central (SNC) e para o sistema nervoso periférico (SNP) e, nesse último, manifesta-se como um dos efeitos adversos mais comuns, a neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ). Uma dessas drogas é a cisplatina, um dos quimioterápicos mais utilizados na prática clínica por induzir apoptose de células tumorais em decorrência da formação de adutos de platina no DNA. Atualmente já se sabe que os gânglios das raízes dorsais (GRDs) são os alvos dos quimioterápicos no SNP para o desenvolvimento da neuropatia periférica. Essa por sua vez é caracterizada por ser predominantemente sensorial e dose-dependente, e desenvolver sintomas no paciente que incluem parestesia, até mesmo perda sensorial e dor neuropática. Apesar de bastante estudada, os mecanismos pelos quais a NPIQ se desenvolve ainda não estão completamente elucidados, e provavelmente a falta da compreensão desses mecanismos seja uma das razões para atualmente ainda não haver tratamentos terapêuticos preventivos ou curativos. Visto isso, o desenvolvimento de estratégias que visem proteger o sistema nervoso é fundamental para o tratamento da NPIQ. Assim, o receptor ativado por proliferadores peroxissomais do tipo γ (PPAR- γ) pode ser um potencial candidato, já que sua ativação é neuroprotetora em diversas doenças neurodegenerativas, como por exemplo, a doença de Alzheimer e em modelo de neuropatia periférica (NP) induzida por oxaliplatina. Dessa maneira, a proposta desse trabalho foi avaliar o papel do PPAR- γ na neurotoxicidade induzida pela cisplatina em modelo *in vitro* de neuropatia periférica. E para responder aos objetivos propostos, foram estabelecidas culturas primárias de GRDs de ratos adultos e essas foram tratadas com 30 μ M de cisplatina na presença ou ausência de rosiglitazona (agonista de PPAR- γ) nas concentrações de 1, 3 e 9 μ M. Os efeitos da cisplatina e da rosiglitazona sobre a expressão gênica foram avaliados pela técnica de transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase quantitativa (RT-PCRq) e os efeitos da rosiglitazona sobre a redução da sensibilização neuronal foi avaliada pela técnica de imunoabsorção enzimática para a detecção dos níveis do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Os

resultados de expressão gênica demonstram que o tratamento dos GRDs por 24 horas com 30 μ M de cisplatina diminuem a expressão gênica de RNAm *Ppar- γ* e *Ppar- β/δ* , enquanto o cotratamento com 9 μ M de rosiglitazona previne essa redução causada pela cisplatina. Observou-se no ensaio de liberação de CGRP que a cisplatina reduziu a sensibilização neuronal, e essa redução não foi prevenida pela rosiglitazona. Esses achados mostram pela primeira vez que a rosiglitazona pode ser uma promissora ferramenta para o tratamento da NP induzida pela cisplatina.

Palavras-chave: neuropatia periférica induzida por quimioterápicos; cisplatina; neuroproteção; PPAR- γ ; PPAR- β/δ ; sensibilização neuronal.

Abstract

Several drugs used in anticancer treatment are toxic to central nervous system (CNS) and to peripheral nervous system (PNS) and, in the latter, manifests as one of the most common adverse effects, the chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN). One of these drugs is cisplatin, one of the most widely chemotherapy drugs used in clinical practice, that induce tumor cells apoptosis due to platinum adducts on DNA. Currently, it is known that dorsal root ganglions (DRG) are the chemotherapy drugs targets in the PNS, which can contribute to the development of peripheral neuropathy. This in turn, is characterized by being predominantly sensorial and dose-dependent, and develops symptoms in patients that include paresthesia, sensory loss and neuropathic pain. Although widely studied, the mechanism by which CIPN develops are still not completely elucidated, and probably the lack of understanding of such mechanisms is one of the reasons why there are currently no preventive or curatives treatments. Thus, design strategies to protect the nervous system is fundamental for CIPN treatment. Therefore, the peroxisome-proliferator activated receptor γ (PPAR- γ) may be a potential candidate, since its activation is neuroprotective in several neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and in peripheral neuropathy (PN) induced by oxaliplatin. Therefore, the aim of this work was to evaluate the role of PPAR- γ in cisplatin-induced neurotoxicity, using an *in vitro* peripheral neuropathy model. Thus, DRG primary cultures from adult rats was established and treated with 30 μ M cisplatin in the presence or absence of rosiglitazone (PPAR- γ agonist) at concentrations of 1, 3 and 9 μ M. The effects of cisplatin and rosiglitazone on genic expression was evaluated by reverse transcription followed by quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) and the rosiglitazone effects on the neuronal sensitization was evaluated by ELISA to detect calcitonin gene-related peptide (CGRP) release. The results demonstrate that DRG treatment with 30 μ M cisplatin for 24 hours reduce the *Ppar- γ* and *Ppar- β/δ* mRNA levels, while rosiglitazone 9 μ M prevents the cisplatin effect. Also, cisplatin reduced CGRP release, which was not prevented by rosiglitazone. These findings show for the first time that rosiglitazone may be a promising tool for the treatment of cisplatin-induced NP.

Keywords: chemotherapy induced peripheral neuropathy; cisplatin; neuroprotection; PPAR- γ ; PPAR- β/δ ; neuronal sensitization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química e interações da cisplatina com o DNA	22
Figura 2	Localização dos gânglios das raízes dorsais	25
Figura 3	Representação esquemática da estrutura canônica primária dos receptores nucleares	30
Figura 4	Estrutura funcional das 3 isoformas dos PPARs	31
Figura 5	Mecanismos de regulação da transcrição gênica dos PPARs	33
Figura 6	Etapas da extração dos GRDs	39
Figura 7	Representação esquemática dos desenhos experimentais para expressão gênica e liberação de neuropeptídeo	40
Figura 8	Fotomicrografia de fase em microscópio invertido das culturas primárias de GRD	50
Figura 9	Especificidade e eficiência dos pares de <i>primers</i>	52
Figura 10	Modulação da expressão de RNAm de <i>Ppar-γ</i> após tratamento com LPS em cultura primária de GRD	53
Figura 11	Modulação da expressão de RNAm de <i>Ppar-γ</i> após tratamento com cisplatina em cultura primária de GRD	54
Figura 12	Expressão de RNAm de <i>Ppar-γ</i> em culturas primárias de GRD após o tratamento com rosiglitazona	55
Figura 13	Rosiglitazona previne a expressão de RNAm de <i>Ppar-γ</i> reduzida pelo tratamento com cisplatina em cultura primária de GRD	56
Figura 14	Aumento da expressão de RNAm de <i>Ppar-β/δ</i> pela rosiglitazona em cultura primária de GRD	57
Figura 15	Rosiglitazona previne a expressão de RNAm de <i>Ppar-β/δ</i> reduzida pelo tratamento com cisplatina em cultura primária de GRD	58

Figura 16	Modulação da expressão de RNAm de <i>Tnf-α</i> pelo LPS em cultura primária de GRD	59
Figura 17	Cisplatina aumenta a expressão de RNAm de <i>Tnf-α</i> em cultura primária de GRD	60
Figura 18	Cisplatina reduz a liberação de CGRP que não é prevenida pela rosiglitazona em cultura de neurônios sensoriais	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C	Grau Celsius
µg	Micrograma
µL	Microlitro
µM	Micromolar
β-actina	Beta-actina
AF	Domínio de Transativação Ativo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BADGE	<i>Bisphenol A diglycidyl ether</i>
cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementar
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i> / Peptídeo Relacionado ao gene da Calcitonina
CO ₂	Dióxido de carbono
C _t	<i>Cycle threshold</i> / Ciclo limiar
DBD	Domínio de Ligação ao DNA
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNase	Desoxirribonuclease
EDTA	Ácido Etilenodiamino tetra-acético
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> / imunoabsorção enzimática
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food & Drug Administration</i>
FDU	<i>5-fluoro-2-deoxyuridine</i>
GRD	Gânglio da Raiz Dorsal
HRE	Elemento Responsivo ao Hormônio
IκBα	Subtipo α do Inibidor de κ B

IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
IL	Interleucina
LBD	Domínio de Ligação ao Ligante
LPS	Lipopolissacarídeo
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NF κ B	Fator Nuclear κ B
NP	Neuropatia Periférica
NPIQ	Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterápico
OMS	Organização Mundial da Saúde
pb	Par de base
PBS	Tampão Fosfato Salino
PPAR	Receptor Ativado por Proliferadores Peroxissomais
PPAR- α	Isoforma α do Receptor Ativado por Proliferadores Peroxissomais
PPAR- β/δ	Isoforma β/δ do Receptor Ativado por Proliferadores Peroxissomais
PPAR- γ	Isoforma γ do Receptor Ativado por Proliferadores Peroxissomais
RN	Receptor Nuclear
RNA _m	Ácido Ribonucleico mensageiro
RNase	Ribonuclease
RNA _t	Ácido Ribonucleico total
rpm	Rotações por minuto
RT	Transcrição Reversa
RT-PCR _q	Transcrição Reversa seguida pela Amplificação por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real quantitativa
RXR	Receptor do Ácido 9-cis Retinóico

SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
T _m	<i>Melting temperature</i> /Temperatura de dissociação
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TR	Receptor Tireoidiano
ZF	“Dedos de Zinco”

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.1	CÂNCER	Error! Bookmark not defined.
1.2	CISPLATINA	Error! Bookmark not defined.
1.3	NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS	Error! Bookmark not defined.
1.4	NEUROPROTEÇÃO	Error! Bookmark not defined.
1.5	PPAR	Error! Bookmark not defined.
2	OBJETIVOS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.1	OBJETIVO GERAL	Error! Bookmark not defined.
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	Error! Bookmark not defined.
3	MÉTODOS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.1	MATERIAIS	Error! Bookmark not defined.
3.2	ANIMAIS	Error! Bookmark not defined.
3.3	ISOLAMENTO E PLAQUEAMENTO DE CÉLULAS DE GÂNGLIO DA RAIZ DORSAL	Error! Bookmark not defined.
3.4	CULTURA PRIMÁRIA DE CÉLULAS DO GÂNGLIO DA RAIZ DORSAL ...	Error! Bookmark not defined.
3.5	AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DAS CULTURAS DOS NEURÔNIOS SENSORIAIS PRIMÁRIOS	Error! Bookmark not defined.
3.6	EXPRESSÃO GÊNICA	Error! Bookmark not defined.
	3.6.1 Obtenção dos <i>primers</i>	Error! Bookmark not defined.
	3.6.2 Validação dos <i>primers</i>	Error! Bookmark not defined.
	3.6.3 Análise da expressão Gênica por RT-PCRq.	Error! Bookmark not defined.
3.7	ENSAIO DE LIBERAÇÃO DO PEPTÍDEO RELACIONADO AO GENE DA CALCITONINA (CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE - CGRP)	Error! Bookmark not defined.

3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	Error! Bookmark not defined.
3.9	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	Error! Bookmark not defined.
4	RESULTADOS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.1	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DAS CULTURAS PRIMÁRIAS DE GRD	Error! Bookmark not defined.
4.1	VALIDAÇÃO DOS <i>PRIMERS</i> UTILIZADOS NA RT-PCRq EM TEMPO REAL Error! Bookmark not defined.	Error! Bookmark not defined.
4.2	LPS REDUZ A EXPRESSÃO DE <i>Ppar-γ</i> EM CULTURA PRIMÁRIA DE GRD	Error! Bookmark not defined.
4.3	CISPLATINA ALTERA A EXPRESSÃO DE RNAm DE <i>Ppar-γ</i> EM CULTURAS PRIMÁRIAS DE GRD	Error! Bookmark not defined.
4.4	ROSIGLITAZONA AUMENTA A EXPRESSÃO GÊNICA DE <i>Ppar-γ</i> EM CULTURA PRIMÁRIA DE GRD	Error! Bookmark not defined.
4.5	ROSIGLITAZONA PREVINE O EFEITO DA CISPLATINA SOBRE A EXPRESSÃO DE <i>Ppar-γ</i>	Error! Bookmark not defined.
4.6	ROSIGLITAZONA AUMENTA A EXPRESSÃO GÊNICA DE <i>Ppar-β/δ</i>	Error! Bookmark not defined.
4.7	ROSIGLITAZONA PREVINE O EFEITO DA EXPRESSÃO DE <i>Ppar-β/δ</i> INDUZIDA PELA CISPLATINA	Error! Bookmark not defined.
4.8	LPS AUMENTA A EXPRESSÃO DE TNF- α EM CULTURA PRIMÁRIA DE GRD	Error! Bookmark not defined.
4.9	CISPLATINA ALTERA A EXPRESSÃO DE RNAm DE <i>Tnf-α</i> EM CULTURAS PRIMÁRIAS DE GRD	Error! Bookmark not defined.
4.10	ROSIGLITAZONA NÃO MODULA A LIBERAÇÃO DE CGRP EM CULTURA PRIMÁRIA DE GRD.....	Error! Bookmark not defined.
5	DISCUSSÃO	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
6	CONCLUSÃO	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
8	ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	34

1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2012. 129 p.
2. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014 [Internet]. World Health Organization. 2014. 66 p. Available from: <http://www.videnza.org/wp-content/uploads/World-Cancer-Report-2014.pdf>
3. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva (INCA). 2016. 124 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
4. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(SUPPL.6).
5. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(June):iii40-iii48.
6. Milowsky MI, Bryan Rumble R, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2016;34(16):1945–52.
7. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, Carinelli S, Marini C, Sessa C. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(SUPPL. 7).
8. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al. Treatment of small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the American college of chest physicians guideline. *J Clin*

- Oncol. 2015;33(34):4106–11.
9. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:364–78.
 10. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* [Internet]. 1965;205:698–9. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v205/n4972/abs/205698a0.html>
 11. Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature* [Internet]. 1969;222(5191):385–6. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v222/n5191/abs/222385a0.html>
 12. Harder HC, Rosenberg B. Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro. *Int J cancer.* 1970;15(6 (2)):207–16.
 13. Howle JA, Gale GR. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. *Biochem Pharmacol.* 1970;19:2757–62.
 14. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(8):573–84.
 15. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer.* 2003;97(11):2919–25.
 16. Vichaya EG, Chiu GS, Krukowski K, Lacourt TE, Kavelaars A, Dantzer R, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced behavioral toxicities. *Front Neurosci.* 2015;9(APR).
 17. International Association of Pain. IASP Taxonomy - Pain [Internet]. 2012. p. 1–8. Available from: http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions
 18. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat*

- Rev Neurol [Internet]. 2010;3(6):535–46. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060341>
<http://www.informapharmascience.com/doi/abs/10.1517/14740338.3.6.535>
19. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: Diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol* [Internet]. 2012;14(SUPPL.4):iv45-iv54. Available from:
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84868008289&partnerID=40&md5=7fb671fe4d44940a1369ef5f60775e46%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10b&NEWS=N&AN=2012632078>
 20. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941–67.
 21. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* [Internet]. 2012;291(1–3):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2011.10.019>
 22. Park SB, Krishnan a V, Lin CS-Y, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem*. 2008;15(29):3081–94.
 23. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2009;8(1):10–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139108>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2651829>
 24. Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(3):767–74.
 25. Krukowski K, Nijboer CH, Huo X, Kavelaars A, Heijnen CJ. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy by the small-molecule inhibitor

- pifithrin- μ . Pain [Internet]. 2015;156(11):2184–92. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0006396-201511000-00012>
26. Hott ND. Perfil dos pacientes em uso de quimioterápicos com potencial neurotóxico no Hospital Universitário de Brasília e construção de Instrumento de Avaliação para Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterápicos - NPIQ. 2017.
 27. Mollman JE., Glover DJ., Michael Hogan W., Furman RE. Cisplatin Neuropathy. Risk Factors, Prognosis, and Protection by WR-2721. *Cancer*. 1988;61:2192–5.
 28. LoMonaco M, Milone M, Batocchi AP, Padua L, Restuccia D, Tonali P. Cisplatin neuropathy: clinical course and neurophysiological findings. *J Neurol*. 1992;239(4):199–204.
 29. Cavaletti G., Marzorati L., Bogliun G., Colombo N., Marzola M., Pittelli MR., et al. Cisplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity Is Dependent on Total- Dose Intensity and Single-Dose Intensity. *Cancer*. 1990;69(1):203–7.
 30. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(12):1151–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70131-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70131-0)
 31. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Peripheral Neuropathy Fact Sheet. NIH 15-4853. 2014. p. 1–12.
 32. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer*. 2010;116(10):2322–31.
 33. van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, van Houwelingen C, Neijt JP. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer* [Internet]. 1990;66(8):1697–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2119878>
 34. Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wentzel-Larsen T, Hauge ER,

- et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(24):1682–95.
35. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2008;13(1):27–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18346229>
36. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett* [Internet]. 2015;596(2):90–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014>
37. Avan A, Postma TJ., Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, et al. Platinum-Induced Neurotoxicity and Preventive Strategies : Past , Present , and Future. *Oncologist.* 2015;411–32.
38. Bunge MB, Bunge RP., Peterson ER., Murray MR. A Light Study Electron Microscope Study of Long-Term Organized Cultures of Dorsal Root Ganglia. *J Cell Biol.* 1967;32:439–66.
39. Rush AM, Waxman SG. Dorsal Root Ganglion Neurons. 2009;615–9.
40. Netter FH. Atlas of Human Anatomy - Sixth edition. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. 1689-1699 p.
41. Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, Piatti M, Susani E. Chemotherapy-Induced Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2011;13(2):180–90. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-79955840558&partnerID=40&md5=14c5b3f1a0449970f4b16ba67ecc1806>
42. Jimenez-Andrade JM, Herrera MB, Ghilardi JR, Vardanyan M, Melemedjian OK, Mantyh PW. Vascularization of the dorsal root ganglia and peripheral nerve of the mouse: implications for chemical-induced peripheral sensory neuropathies. *Mol Pain* [Internet]. 2008;4:10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2289805&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Cavaletti G., Tredici G., Pizzini G., Minoia A. Tissue platinum concentrations

- and cisplatin schedules Capsaicin for treatment of post-traumatic amputation stump pain. *Lancet*. 1990;336(8721):1003.
44. Gregg BRW, Molepo JM, Monpetit VJA, Mikael NZ, Redmond D, Gadia M, et al. Cisplatin Neurotoxicity: The Relationship Between Dosage, Time, and Platinum Concentration in Neurologic Tissues, and Morphologic Evidence of Toxicity. 1992;10(5):795–803.
 45. Fehrenbacher JC. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy [Internet]. 1st ed. Vol. 131, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier Inc.; 2015. 471-508 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2014.12.002>
 46. Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, Ling B, Pezet D, Eschalier A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(3):407–17.
 47. Azevedo MI, Pereira AF, Nogueira RB, Rolim FE, Brito GA, Wong DV, et al. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Mol Pain* [Internet]. 2013;9(1):53–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152430>
<http://www.molecularpain.com/content/9/1/53>
 48. Zhu J, Carozzi VA, Reed N, Mi R, Marmioli P, Cavaletti G, et al. Ethoxyquin provides neuroprotection against cisplatin-induced neurotoxicity. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(January):28861. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep28861>
 49. Sundararajan S, Jiang Q, Heneka M, Landreth G. PPAR γ as a therapeutic target in central nervous system diseases. *Neurochem Int*. 2006;49(2):136–44.
 50. Kapadia R, Yi J-H, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci* [Internet]. 2008;13(3):1813–26. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2734868&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 51. Bright JJ, Kanakasabai S, Chearwae W, Chakraborty S. PPAR regulation of

- inflammatory signaling in CNS diseases. *PPAR Res.* 2008;2008.
52. Breidert T, Callebert J, Heneka MT, Landreth G, Launay JM, Hirsch EC. Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2002;82(3):615–24.
 53. Lovett-Racke AE, Hussain RZ, Northrop S, Choy J, Rocchini A, Matthes L, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Agonists Agonists as Therapy for Autoimmune Disease. *J Immunol [Internet].* 2004;172(9):5790–8. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/172/9/5790.full>
 54. Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ozaki M, Kishioka S. Pioglitazone Attenuates Tactile Allodynia and Thermal Hyperalgesia in Mice Subjected to Peripheral Nerve Injury. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(3):341–7.
 55. Park SW, Yi JH, Miranpuri G, Satriomo I, Bowen K, Resnick DK, et al. Thiazolidinedione class of peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists prevents neuronal damage, motor dysfunction, myelin loss, neuropathic pain, and inflammation after spinal cord injury in adults rats. *J Pharmacol Exp Ther [Internet].* 2007;320(8):1002–12. Available from: <http://jpet.aspetjournals.org/content/320/3/1002.short>
 56. Reddy AT, Lakshmi SP, Reddy RC. PPAR ?? as a Novel Therapeutic Target in Lung Cancer. *PPAR Res.* 2016;2016.
 57. Zanardelli M, Micheli L, Cinci L, Failli P, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L. Oxaliplatin neurotoxicity involves peroxisome alterations. PPAR γ agonism as preventive pharmacological approach. *PLoS One.* 2014;9(7).
 58. McKenna NJMC, Lanz RB, Malley BWO. Nuclear Receptor Coregulators : Cellular and Molecular Biology *. *Endocr Rev.* 1999;20(May):321–44.
 59. Moras D, Gronemeyer H. The nuclear receptor ligand-binding domain: structure and function. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;10(3):384–91.
 60. Bourguet W, Germain P, Gronemeyer H. Nuclear receptor ligand-binding domains: Three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications. *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21(10):381–8.

61. Robinson-rechavi M, Escriva Garcia H, Laudet V. The nuclear receptor superfamily. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 4):585–6.
62. Aranda ANA, Pascual A, Biome IDI. Nuclear Hormone Receptors and Gene Expression. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1269–305.
63. Nagy L, Schwabe JWR. Mechanism of the nuclear receptor molecular switch. *Trends Biochem Sci.* 2004;29(6):317–24.
64. Sonoda J, Pei L, Evans RM. Nuclear receptors: Decoding metabolic disease. *FEBS Lett.* 2008;582(1):2–9.
65. Robinson-Rechavi M, Carpentier A-S, Duffraisse M, Laudet V. How many nuclear hormone receptors are there in the human genome? *Trends Genet [Internet].* 2001;17(10):554–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168952501024179>
66. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58(4):726–41.
67. Heneka MT, Landreth GE. PPARs in the brain. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2007;1771(8):1031–45.
68. Youssef J, Badr M. Peroxisome proliferator-activated receptors and cancer: Challenges and opportunities. *Br J Pharmacol.* 2011;164(1):68–82.
69. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Vol. 347. 1990. p. 645–50.
70. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell.* 1992;68(5):879–87.
71. Oliver B, Fougère F, Scotto C, Dauça M, Wahli W. Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPARs): Tissue Distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the Adult Rat. *Endocrinology.* 1996;137(1):354–66.
72. Berger J, Moller DE. The Mechanisms of Action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409–35.

73. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart J, Staels B. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* [Internet]. 2006;116(3):571–80. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/27989>
74. Braissant O, Wahli W. Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Embryonic Development *. *Endocr Soc.* 1998;139(6):2748–54.
75. Peters JM, Lee SS, Li W, Ward JM, Gavrilova O, Everett C, et al. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta(delta). *Mol Cell Biol* [Internet]. 2000;20(14):5119–28. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=85961&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
76. Evans RM. PPARs and the complex journey to obesity. *Keio J Med.* 2004;53(2):53–8.
77. Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;23(7):351–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.001>
78. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver T a, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer S a. An Antidiabetic Thiazolidinedione Is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ). Vol. 270, *The Journal of biological chemistry.* 1995. p. 12953–6.
79. Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature* [Internet]. 1992;358(6389):771–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1324435>
80. Palmer CNA, Hsu MH, Griffin KJ, Johnson EF. Novel sequence determinants in peroxisome proliferator signaling. Vol. 270, *Journal of Biological Chemistry.* 1995. p. 16114–21.
81. Santos GM, Fairall L, Schwabe JWR. Negative regulation by nuclear receptors: A plethora of mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;22(3):87–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2010.11.004>

82. Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2007;1771(8):926–35.
83. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Jonas BM, Sevcik MA, Koewler NJ, Ghilardi JR, et al. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. *Exp Neurol*. 2007;203(1):42–54.
84. Ledebøer A, Jekich BM, Sloane EM, Mahoney JH, Langer SJ, Milligan ED, et al. Intrathecal interleukin-10 gene therapy attenuates paclitaxel-induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):686–98.
85. Warwick RA, Hanani M. The contribution of satellite glial cells to chemotherapy-induced neuropathic pain. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2013;17(4):571–80.
86. Ohara PTP, Vit JJ-P, Bhargava A, Romero M, Sundberg C, Charles AC, et al. Gliopathic pain: when satellite glial cells go bad. *Neuroscientist [Internet]*. 2009;15(5):450–63. Available from: <http://nro.sagepub.com/content/15/5/450.short>
87. Campana WM. Schwann cells: Activated peripheral glia and their role in neuropathic pain. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):522–7.
88. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman a. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):308–15.
89. Chilcott J. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2001;23(11):1792–823.
90. Fonseca VA, Valiquett TR, Huang SM, Ghazzi MN, Whitcomb RW. Troglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled study. The Troglitazone Study Group. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 1998;83(9):3169–76. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/001/CN-00155001/frame.html>

91. ANVISA. Avandia® (rosiglitazona)_ Cancelamento do registro devido ao risco cardiovascular do medicamento. ANVISA. 2010. p. 1.
92. Berthet S, Olivier P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Drug safety of rosiglitazone and pioglitazone in France: a study using the French Pharmacovigilance database. *BMC Clin Pharmacol* [Internet]. 2011;11(1):5. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/11/5>
93. Nissen, S. E.: Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–71.
94. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.
95. Burkey TH, Hingtgen CM, Michael R. Vasko MR. Isolation and Culture of Sensory Neurons From the Dorsal-Root Ganglia of Embryonic or Adult Rats. In: *Pain Research: Methods and Protocols*. 2004. p. 189–202.
96. Scott BS. Adult mouse dorsal root ganglia neurons in cell culture. *J Neurobiol* [Internet]. 1977;8(5):417–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/198511>
97. Milton FA. Avaliação do perfil de expressão gênica modulado pelo GQ-16 em adipócitos 3T3-L1 utilizando a técnica de microarranjo. 2015.
98. Chen X, Zeng S, Zou J, Chen Y, Yue Z, Gao Y, et al. Rapamycin attenuated cardiac hypertrophy induced by isoproterenol and maintained energy homeostasis via inhibiting NF- κ B activation. Vol. 2014, *Mediators of Inflammation*. 2014.
99. Li Z-Y, Zhang Y-P, Zhang J, Zhang S-B, Li D, Huang Z-Z, et al. The possible involvement of JNK activation in the spinal dorsal horn in bortezomib-induced allodynia: the role of TNF- α and IL-1 β . *J Anesth* [Internet]. 2015;30(1):55–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00540-015-2077-x>
100. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and. *Methods*. 2001;25:402–8.

101. Park KA, Fehrenbacher JC, Thompson EL, Duarte DB, Hingtgen CM, Vasko MR. Signaling pathways that mediate nerve growth factor-induced increase in expression and release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons. *Neuroscience* [Internet]. 2010;171(3):910–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.027>
102. Ministério Da Ciência Tecnologia E Inovação;, Conselho Nacional De Controle De Experimentação Animal. Diretriz brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos [Internet]. Ministério da Ciência, Tevnologia e Inovação. 2013. 1-50 p. Available from: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>
103. Ministerio da Ciencia T e I. Diretrizes da pratica de eutanasia do CONCEA [Internet]. Vol. 53. 2013. p. 1689–99. Available from: http://www.mct.gov.br/upd_blob/0238/238039.doc
104. Jiang Y., Guo C., Vasko MR., Kelley MR. Implications of Ape1 in reactive oxygen signaling response following cisplatin treatment of dorsal root ganglion neurons. *Cancer Res.* 2008;68(15):6425–34.
105. Chiang MC, Nicol CJ, Cheng YC, Lin KH, Yen CH, Lin CH. Rosiglitazone activation of PPAR γ -dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2016;40:181–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.132>
106. Du H, Chen X, Zhang J, Chen C. Inhibition of COX-2 expression by endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol is mediated via PPAR- γ . *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1533–49.
107. Vashisht M, Rani P, dahiya S, Kumar Onteru S, Singh D. Curcumin primed exosomes reverses LPS-induced pro-inflammatory gene expression in buffalo granulosa cells [Internet]. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2017. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.26309>
108. Bonfill-Teixidor E, Otxoa-de-Amezaga A, Font-Nieves M, Sans-Fons MG, Planas AM. Differential expression of E-type prostanoid receptors 2 and 4 in microglia stimulated with lipopolysaccharide. *J Neuroinflammation* [Internet].


- 2017;14(1):3. Available from:
<http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0780-7>
109. Guo L, Hamre J, Eldridge S, Behrsing HP, Cutuli FM, Mussio J, et al. Multiparametric Image Analysis of Rat Dorsal Root Ganglion Cultures to Evaluate Peripheral Neuropathy-Inducing Chemotherapeutics. *Toxicol Sci* [Internet]. 2017;kfw254. Available from: <https://academic.oup.com/toxsci/article-lookup/doi/10.1093/toxsci/kfw254%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115644>
 110. Melli G, Höke A. Dorsal Root Ganglia Sensory Neuronal Cultures: a tool for drug discovery for peripheral neuropathies. *Expert Opin Drug Discov*. 2009;4(10):1035–45.
 111. Di Cesare Mannelli L, Pacini A, Micheli L, Tani A, Zanardelli M, Ghelardini C. Glial role in oxaliplatin-induced neuropathic pain. *Exp Neurol* [Internet]. 2014;261:22–33. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.06.016>
 112. Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: A big problem from molecules in “small” glia. *Trends Neurosci*. 2005;28(2):101–7.
 113. Watkins LR, Maier SF. Beyond Neurons: Evidence That Immune and Glial Cells Contribute to Pathological Pain States. *Physiol Rev* [Internet]. 2002;82(4):981–1011. Available from:
<http://physrev.physiology.org/cgi/doi/10.1152/physrev.00011.2002>
 114. Vit J, Ohara PT, Bhargava A, Kelley K, Jasmin L. Silencing the Kir4 . 1 Potassium Channel Subunit in Satellite Glial Cells of the Rat Trigeminal Ganglion Results in Pain- Like Behavior in the Absence of Nerve Injury. *J Neurosci*. 2008;28(16):4161–71.
 115. Inoue K. The function of microglia through purinergic receptors: Neuropathic pain and cytokine release. *Pharmacol Ther*. 2006;109(1–2):210–26.
 116. Podratz JL, Kulkarni A, Pleticha J, Kanwar R, Beutler AS, Staff NP, et al. Neurotoxicity to DRG neurons varies between rodent strains treated with cisplatin and bortezomib. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;362:131–5. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.038>


117. Siau C, Xiao W, Bennett GJ. Paclitaxel- and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: Loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. *Exp Neurol*. 2006;201(2):507–14.
118. Lezana JP, Dagan SY, Robinson A, Goldstein RS, Fainzilber M, Bronfman FC, et al. Axonal PPAR γ promotes neuronal regeneration after injury. *Dev Neurobiol*. 2016;76(6):688–701.
119. Tiikkainen M, Hakkinen A-M, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of Rosiglitazone and Metformin on Liver Fat Content, Hepatic Insulin Resistance, Insulin Clearance, and Gene Expression in Adipose Tissue in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2004;53(8):2169–76. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-3242745192&partnerID=tZOtx3y1>
120. Hoffmann BR, El-Mansy MF, Sem DS, Greene AS. Chemical proteomics-based analysis of off-target binding profiles for rosiglitazone and pioglitazone: Clues for assessing potential for cardiotoxicity. *J Med Chem*. 2012;55(19):8260–71.
121. Aleshin S, Grabeklis S, Hanck T, Sergeeva M, Reiser G. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)- Positively Controls and PPAR Negatively Controls Cyclooxygenase-2 Expression in Rat Brain Astrocytes through a Convergence on PPAR / via Mutual Control of PPAR Expression Levels. *Mol Pharmacol* [Internet]. 2009;76(2):414–24. Available from: <http://molpharm.aspetjournals.org/cgi/content/long/76/2/414>
122. Park KM, Bowers WJ. Tumor necrosis factor-alpha mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction. *Cell Signal* [Internet]. 2010;22(7):977–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.01.010>
123. Khan ASA, Gibson JM, Carlson GL, Rooyackers O, New JP, Soop M. Protein kinetics in human endotoxaemia and their temporal relation to metabolic, endocrine and proinflammatory cytokine responses. *Br J Surg*. 2015;102(7):767–75.

124. Ma Z, Ji W, Fu Q, Ma S. Formononetin inhibited the inflammation of LPS-induced acute lung injury in mice associated with induction of PPAR gamma expression. *Inflammation*. 2013;36(6):1560–6.
125. Viviani B, Gardoni F, Marinovich M. Cytokines and Neuronal Ion Channels in Health and Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2007;82(7):247–63.
126. Schäfers M, Sorkin L. Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett*. 2008;437(3):188–93.
127. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med* [Internet]. 2010;16(11):1248–57. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm.2235>
128. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-Noxious Stimulus Detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353–64.
129. Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: New ideas about nociceptors. *Neuron*. 1998;20(4):629–32.
130. Schmidt Y, Unger JW, Bartke I, Reiter R. Effect of nerve growth factor on peptide neurons in dorsal root ganglia after taxol or cisplatin treatment and in diabetic (db/db) mice. *Exp Neurol* [Internet]. 1995;132(1):16–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536686>

2 ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA




Universidade de Brasília
 Instituto de Ciências Biológicas
 Comitê de Ética no Uso Animal

Brasília, 1º de julho de 2013.



DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto intitulado “PPAR COMO POTENCIAL ALVO TERAPÊUTICO PARA O TRATAMENTO DA NEUROTOXICIDADE INDUZIDA POR DROGAS ANTINEOPLÁSICAS”, UnBDOC n.º 55724/2013, sob responsabilidade da Professora Djane Braz Duarte foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília.



 Prof. Fernando Pacheco Rodrigues
 Coordenador da CEUA