

GRUPO DE PESQUISA:

BIOLOGIA DA DIFERENCIAÇÃO E TRANSFORMAÇÃO CELULARES: MODULAÇÃO POR FATORES ENDÓGENOS E EXÓGENOS

LÍDER: Prof. Dr. José Guilherme Xavier

INTEGRANTES: Prof. Dr. Aloisio Cunha de Carvalho, Profa. Dra. Anuska Marcelino Alvares, Prof. Dr. Carlos Henrique Maciel Brunner, Profa. Dra. Denise Carleto Andia, Profa. Dra. Elizabeth Cristina Pérez Hurtado, Prof. Dr. João Paulo Boccia, Profa. Dra. Juliana Gimenez Amaral, Profa. Dra. Leoni Villano Bonamin, Profa. Dra. Maria Anete Lallo, Prof. Dr. Mario Mariano (*in memoriam*), Prof. Dr. Paulo Ricardo Dell'Armeline Rocha, Prof. Dr. Rodrigo da Silva Santos, Dra. Silvia Regina Kleeb, Dra. Cideli Paula Coelho, Dra. Fabiana Toshie de Camargo Konno, Cleide Marques da Silva Santana, Suzana Maria Bezerra, Wilton Pereira dos Santos, Alicia Herrera Guterrez, Anderson Amaro Melo dos Santos, Camila Sabaudó Alves, Carolina Vieira Cardoso, Débora de Oliveira Mares Silvestro, José Manuel Pedreira Mouriño, Juliana Gonçalves Silva, Larissa Beja, Leticia Helena Gonçalves, Pamela Ferreira de Oliveira, Patrícia G. F. Silva, Paulo Ailton Vedovato, Rafael Pedro Madeira da Silva Souza, Renata Semighini Gaspar, Thalita Quete, Tayná Neves Cardoso, Thais Cristina da Silva e Thiago Albuquerque Viração, Viviane Marques

Um dos alvos da investigação biológica contemporânea é a compreensão das estratégias de diferenciação celular, sua regulação genética e epigenética e as redes de sinalização envolvidas, em condições fisiológicas e patológicas. As Linhas de Pesquisa do Grupo concentram-se no estudo da diferenciação celular no sistema linfo-hematopoiético e nos mecanismos envolvidos em transformações neoplásicas, a partir de modelos neoplásicos murinos e casos de ocorrência natural. Associa-se uma abordagem translacional, buscando-se indicadores diagnósticos, prognósticos e preditivos em neoplasmas animais, assim como potenciais alternativas terapêuticas nessas enfermidades.

As Linhas de Pesquisa são “Patologia Integrada e Translacional” e “Ecotoxicologia e inovações terapêuticas”, nas quais estão inseridos os projetos citados abaixo:

Aspectos do crescimento e diferenciação celulares como ferramentas diagnósticas, prognósticas e preditivas em neoplasias animais: avalia aspectos do crescimento e da diferenciação celulares como possíveis ferramentas no estudo de neoplasmas em animais, visando à melhor compreensão desses processos e permitindo o aprimoramento no diagnóstico, prognóstico e tratamento de tumores agressivos. Alguns grupos de neoplasias tem sido mais explorados, como as neoplasias mamárias de cães e gatos, melanomas orais caninos, carcinomas espinocelulares e uroteliais caninos e neoplasias endócrinas e neuroendócrinas em furões.

Interações das células do sistema imune no crescimento e metastatização de células tumorais em modelos de adenocarcinoma mamário e melanoma murino: diversos autores têm demonstrado que durante a progressão tumoral e metástase ocorre comunicação ativa entre células tumorais e seu estroma. Esta linha de pesquisa visa estudar as interações entre as células do sistema imune e células tumorais em modelos de adenocarcinoma mamário e melanoma murino, com o intuito de descobrir novos alvos de estudo na prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de neoplasias de mau prognóstico.

Modulação do crescimento tumoral por fatores endógenos e exógenos: o crescimento neoplásico é um processo complexo, envolvendo uma rede de interações microambientais afetando diferenciação, proliferação, morte e

migração celulares. Os fatores que regulam o microambiente tumoral são potenciais alvos terapêuticos. Esta linha visa à compreensão da participação de fatores endógenos e exógenos como potenciais moduladores do crescimento tumoral, com particular atenção aos neurotransmissores no processo.

Estudo das interações de componentes celulares e moleculares do microambiente tumoral em modelos de melanoma e adenocarcinoma mamário: o desenvolvimento do câncer é um processo complexo, caracterizado pelo acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas que dirigem o tumor à progressão. Estudos recentes têm demonstrado que as alterações que levam ao crescimento e agressividade da maioria dos tumores são desencadeadas principalmente por interações das células tumorais com componentes do microambiente onde o tumor se desenvolve. Entretanto, os mecanismos envolvidos na aquisição do fenótipo maligno das células tumorais ainda não estão completamente esclarecidos. Assim, o intuito do presente projeto é avaliar a participação dos componentes celulares e moleculares presentes no microambiente tumoral nos modelos de melanoma e adenocarcinoma mamário de células 4T1 para ajudar na compreensão dos mecanismos envolvidos na progressão e metastatização das células tumorais.

Avaliação dos mecanismos de ação de medicamentos antitumorais de uso convencional e alternativo: atualmente, um dos desafios dos laboratórios farmacêuticos é a descoberta de agentes antitumorais eficientes, de baixo custo e com menos efeitos colaterais. Entretanto, com a descoberta de neoplasias com fenótipos mais agressivos, novos estudos mais aprofundados são necessários para ajudar a esclarecer os mecanismos de ação dos medicamentos antitumorais de uso convencional e alternativo. Uma vez que ensaios *in vitro* permitem avaliar de forma direta os efeitos dos medicamentos sobre determinada população celular, o objetivo do presente projeto será avaliar os efeitos de medicamentos de uso convencional e alternativo tanto em células tumorais como não tumorais em relação à sua citotoxicidade, proliferação e progressão. Resultados obtidos nestas análises serão de grande ajuda para melhor compreensão dos mecanismos de ação de muitos dos medicamentos antitumorais usados na prática médica atual.

Parcerias

Society for Cancer Research / Hiscia

Research Institute, Arlesheim – Switzerland.

Unidad Central Del Valle del Cauca, Colombia

Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia Universidade Federal de São Paulo.

Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF) Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema.

Laboratório de Fisiopatologia, Instituto Butantã.

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Cruzeiro do Sul

Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade de São Paulo

Departamento de Medicina Veterinária da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos-USP

UNESP – Universidade Estadual Paulista – LaBio Laboratório de Bioensaios e Dinâmica Celular

LABOX – Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo, Florianópolis, SC.

LIDoC – *Laboratório* de Investigação de Doenças crônicas , Florianópolis, SC.

Universidade Federal de Minas Gerais – Birbrair Lab, Belo Horizonte, MG.

UFES - Universidade Federal do Espírito Santo - Departamento de Ciências, Vitória, ES.

Produções.

Yasumaru CC, Xavier JG, Strefezzi RF, Salles-Gomes COM. Intratumoral T-Lymphocyte Subsets in Canine Oral Melanoma and Their Association With Clinical and Histopathological Parameters. *Veterinary Pathology*, vol. 58, 3: pp. 491-502, First Published March 25, 2021.

Dalboni LC Saraiva AMA, Konno FTC, Perez EC, Codeceira JF, Spadacci-Morena DD, Lallo MA. Encephalitozoon cuniculi takes advantage of efferocytosis to evade the immune response, PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0247658. eCollection 2021.

Vargas TN, Barra CN, Pulz LH, Huet GC, Cadrobbi KG, Nishiya AT, Kleeb SR, Xavier JG, Catão-Dias JL, Strefezzi RF. Galectin-3 immunolabelling correlates with BCL2 expression in canine cutaneous mast cell tumours. Acta Veterinaria Hungarica 69, 169-174, 2021.

Pereira A; Cardoso, Thayná Neves; Waisse, Silvia; Bonamin, L. V. Homeopathy in experimental cancer models: a systematic review. Homeopathy v. 110, p 76-85, 2021.

Valle ACV; Lima L; Bonamin, L. V.; Brunel H; Carvalho AC; Andrade RV. Use of *Viscum album* in the Integrative Treatment of Cholangiocarcinoma in a Dog (*Canis familiaris*) - case report. Advances in Complementary & Alternative Medicine, v. 5, p. 476-481, 2020.

Nishiya AT, Nagamine MK, da Fonseca IIM, Miraldo AC, Scattone NV, Guerra JL, Xavier JG, Santos M, Gomes COMS, Ward JM, Liu S, Leppla SH, Bugge TH, Dagli MLZ. Inhibitory Effects of a Reengineered Anthrax Toxin on Canine Oral Mucosal Melanomas. Toxins (Basel) 2020 Mar; 12(3): 157. Published online 2020 Mar 2. doi: 10.3390/toxins12030157