

GRUPO DE PESQUISA:

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

LÍDER: Prof. Dr. José Guilherme Xavier

INTEGRANTES: Profa. Dra. Anuska Marcelino Alvares, Prof. Dr. Carlos Henrique Maciel Brunner, Profa. Dra. Denise Carleto Andia, Profa. Dra. Elizabeth Cristina Pérez Hurtado, Profa. Dra. Eliana Aparecida Perrone, 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. Rodrigo Augusto da Silva, Profa. Dra. Silvia Regina Kleeb, Dr. Aloisio Cunha de Carvalho, Dr. Paulo Ricardo Dell'Armelina Rocha, 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, Thiago Albuquerque Viração e Viviane Marques

Alguns dos alvos da investigação biológica contemporânea são a compreensão das estratégias de diferenciação celular, sua regulação genética e

epigenética e as redes de sinalização envolvidas em suas condições fisiológicas e patológicas. As Linhas de Pesquisa do Grupo - Patologia Integrada e Translacional e Ecotoxicologia e inovações terapêuticas – se concentram 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.

PROJETOS DESENVOLVIDOS E EM DESENVOLVIMENTO

- 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 visando à melhor compreensão desses processos e permitindo o aprimoramento no diagnóstico, no prognóstico e no tratamento de tumores agressivos. Alguns grupos de neoplasias têm sido mais explorados, como 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 a 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 as células tumorais em modelos de adenocarcinoma mamário e melanoma murino com o intuito de descobrir novos alvos de estudo na prevenção, no diagnóstico e/ou no 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 que afeta a diferenciação, a proliferação, a morte e a 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 à 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 na 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 quanto em 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 INTERNACIONAIS

- Society for Cancer Research, Hiscia Research Institute, Arlesheim – Switzerland
- Unidad Central Del Valle del Cauca, Colombia

PARCERIA NACIONAIS

- 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, Universidade Cruzeiro do Sul
- Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo
- Departamento de Medicina Veterinária, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo
- Laboratório de Bioensaios e Dinâmica Celular (LaBio), Universidade Estadual Paulista
- Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo (LABOX), Florianópolis
- *Laboratório de Investigação de Doenças crônicas (LIDoC)*, Florianópolis
- Birbrair Lab, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte
- Departamento de Ciências, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória
- Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro

PESQUISAS DESENVOLVIDAS EM 2021

- Avaliação do emprego de parâmetros morfológicos, morfométricos e epigenéticos no prognóstico de melanomas orais caninos. Camila Sabaudó Alves; Camila Greatti Vianna; Viviane Marques de Oliveira;

Cassia Correa Yasumaru; Cristina de Oliveira Massoco Salles Gomes; Rodrigo A. Silva; José Guilherme Xavier.

- Influência das vesículas extracelulares liberadas por células de melanoma na capacidade funcional e no metabolismo da glicose de macrófagos murinos - Estudo *in vitro*. Thiago Albuquerque Viração, Hurtado ECP.
- Estudo *in vitro* da expressão e regulação epigenética da proteína M-secreta nas células de adenocarcinoma mamário, após interações com macrófagos. Débora de Oliveira Mares Silvestro, Hurtado ECP.
- Morfometria nuclear, expressão CK20, P53 e Ki-67 no diagnóstico de carcinomas uroteliais vesicais em cães. Pamela Ferreira de Oliveira; Hellen Almeida de Souza Cruz; José Guilherme Xavier.
- Aplicação de parâmetros morfológicos nucleares e epigenéticos no diagnóstico diferencial de tumores melanocíticos cutâneos em cães. Viviane Marques de Oliveira; Caroline Cellerio Rufino; Nathalia Piotto de Aquino; Camila Sabaudó Alves; Rodrigo A. Silva; José Guilherme Xavier.
- Relação entre parâmetros histológicos, expressão de Ki-67, vimentina e fascina-1 em papilomas e carcinomas espinocelulares orais em cães. Thalita Michelle Queté dos Reis; José Guilherme Xavier.
- Carcinoma produces phenotypic changes of 4T1 tumor cells *in vitro*. Thais Cristina da Silva; Dos Santos WA, Pinto SAG, Hurtado ECP, Leoni Villano Bonamin.
- *In vitro* evaluation of the effects of *Viscum album* homeopathic preparations on murine melanoma cells. Prado PB, Holandino C, Baumgartner S, Silva TC, Bonamin LV, Hurtado ECP.
- Estudo *in vivo* do potencial terapêutico de vesículas extracelulares liberadas por células de adenocarcinoma mamário em modelo murino. Vanessa Xavier, Hurtado ECP.
-

PUBLICAÇÕES RELEVANTES EM 2021

**YASUMARU, C. C.; XAVIER, J. G.; STREFEZZI, R. F.; SALLES-GOMES C.
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, L. C.; SARAIVA, A.; KONNO F. T. C., PEREZ E. C.; CODECEIRA J. F., SPADACCI-MORENA D. D.; LALLO, M. A. **Encephalitozoon cuniculi takes advantage of efferocytosis to evade the immune response.** PLoS One, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0247658. eCollection.

VARGAS T. N.; BARRA C. N.; PULZ L. H.; HUET, G. C.; CADROBBI, K. G.; NISHIYA, A. T.; KLEEEB S. R.; XAVIER, J. G.; CATÃO-DIAS, J. L.; STREFEZZI, R. F.; **Galectin-3 immunolabelling correlates with BCL2 expression in canine cutaneous mast cell tumours.** Acta Veterinaria Hungarica 69, 169-174, 2021.

Pereira, A.; Cardoso, T. N.; Waisse, S.; Bonamin, L. V. **Homeopathy in experimental cancer models: a systematic review.** Homeopathy *JCR*, v. 110, p. 76-85, 2021.

XAVIER, V.; XANDER, P.; Hurtado. **Characterization of extracellular vesicles released by 4T1 mammary adenocarcinoma cells after interaction with macrophages RAW 264.7.** Journal of extracellular vesicles, v.10, p.1 - 294, 2021.

DUPIN, T. V.; CAMPOS REIS, N. F.; Perez, E. C.; SOARES, R. P.; TORRECILHAS, A. C. T.; XANDER, P. **Long-Term In Vitro Passaging Had a Negligible Effect on Extracellular Vesicles Released by Leishmania amazonensis and Induced Protective Immune Response in BALB/c Mice.** Journal of Immunology Research, v.2021, p.1-13, 2021.

CORREIA, M. S. F.; ALVARES-SARAIVA, A. M.; HURTADO, E. C. P.; PACIENCIA, M. L. B.; KONNO, F. T. C.; FRANA, S. A.; SUFFREDINI, IVANA, B. **Induced Calophyllum brasiliense Extracts Apoptosis in Human Breast Adenocarcinoma Cells.** European Journal of Medicinal plants, v.32, p.50 - 64, 2021.

SILVA, T.C.; SANTOS, W. A.; PINTO S. A. G.; ROCHA, P. R. D.; Hurtado, E. C. P.; BONAMIN, L. V. **Phenotypic Changes in Mammary Adenocarcinoma (4T1) cells *In Vitro* after Treatment with Carcininum.** Homeopathy, v. 111, *e-first*, , 2021. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740967>.

MOYSÉS, C. R. S.; ALVARES-SARAIVA, A. M.; PEREZ, E. C.; SPADACCI-MORENA, D. D.; COSTA, V.; FLORA, L.; XAVIER, J. G.; LALLO, M. A. **Mice with genetic and induced B-cell deficiency as a model for disseminated encephalitozoonosis.** Comparative Immunology Microbiology and infectious diseases, v.81, p.101742, 2022.

FIGUERÊDO M.; IRAMIRTON; M.; ALVARES-SARAIVA, A.; PÉREZ C. E.; XAVIER, G.; SPADACCI-MORENA, J. D.; SILVA A. R.; ROCHA, R. D.; LALLO, A. M.; **Opportunistic pneumonia caused by *E. cuniculi* in mice immunosuppressed with cyclophosphamide.** Immunobiology. v.227, p.152194, 2022.

SILVA, T.C.; SANTOS W.A.; PINTO, S. A. G.; HURTADO, E. C. P.; BONAMIN, L. V.; **Carcinosinum produces phenotypic changes of 4T1 tumor cells *in vitro*.** International Journal of High Dilution Research, v. 21 (1), p.3, 2022. DOI: <https://doi.org/10.51910/ijhdr/v21i1.1196>.

PRADO, P.B.; HOLANDINO, C., BAUMGARTNER, S., SILVA, T. C.; BONAMIN, L. V.; HURTADO, E.C.P.; ***In vitro* evaluation of the effects of *Viscum album* homeopathic preparations on murine melanoma cells.** International Journal of High Dilution Research, v. 21 (1), p.20, 2022. DOI: <https://doi.org/10.51910/ijhdr/v21i1.1182>.

BARAÚNA J. D.; ALBINATI, A. C. L.; SILVA, A. L.; XAVIER, J. G.; SANTOS J. **Color dilution alopecia in a blue Staffordshire Bull Terrier bitch: Case report.** Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 3, p. e43710313486, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i3.1348.

ROMANO F.; XAVIER, J. G.; ARAÚJO, R.S.; COUTINHO, S.D.; LALLO, M. A.
**Successful use of albendazole and fenbendazole therapy in a cat with
persistent diarrhea due Enterocytozoon bieneusi.** 2022, DOI:
10.1292/jvms.22-0045.