

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 Saraiva, Prof. Dr. Carlos Henrique Maciel Brunner, Profa. Dra. Denise Carleto Andia, Profa. Dra. Eliana Aparecida Perrone, 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. Rodrigo Augusto da Silva, Dr. Aloisio Cunha de Carvalho, Dra. Cideli Paula Coelho, Dra. Silvia Regina Kleeb, Alicia Herrera Guterrez, Anderson Amaro Melo dos Santos, Breno Salzedas, Camila Sabaudo Alves, Cleide Marques da Silva Santana, Iuri Salles Borelli, Jessika Takaki, Pamela Ferreira de Oliveira, Paulo Ailton Vedovato, Rafael Pedro Madeira da Silva Souza, Renata Figueiredo Freitas, Suham Nowrooz Mohammad, Suzana Maria Bezerra, Thalita Michelle Quete dos Reis, Tayná Neves Cardoso, Viviane Marques de Oliveira e Wilton Pereira dos Santos

Um dos alvos da investigação biológica contemporânea é a compreensão das estratégias de diferenciação celular, de sua regulação genética e epigenética e das redes de sinalização envolvidas em suas condições fisiológicas e patológicas. As linhas de pesquisa deste grupo – Patologia Integrada e Translacional e Ecotoxicologia e Inovações Terapêuticas – 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.

PROJETOS CONCLUÍDOS E EM DESENVOLVIMENTO

- *Aspectos do crescimento e diferenciação celulares como ferramentas diagnósticas, prognósticas e preditivas em neoplasias animais* – Avaliação de 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 na 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 compreender a 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 descobrir 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 nessas análises serão de grande ajuda para compreender melhor os 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

PARCERIAS NACIONAIS

- Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
- Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), campus Diadema

- Laboratório de Fisiopatologia do Instituto Butantã
- Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Cruzeiro do Sul (CCBS/UnicSul)
- Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP)
- Departamento de Medicina Veterinária da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo (FZEA/USP)
- Laboratório de Bioensaios e Dinâmica Celular da Universidade Estadual Paulista (LaBio/Unesp)
- Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo da Universidade Federal de Santa Catarina (Labox/UFSC)
- Laboratório de Investigação de Doenças Crônicas da Universidade Federal de Santa Catarina (LIDoC/UFSC)
- Birbrair Lab, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
- Departamento de Ciências da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
- Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

PESQUISAS DESENVOLVIDAS EM 2024

A relação neutrófilo-linfócito, monócito-linfócito, plaqueta-linfócito, eosinófilo-linfócito e o índice imuno-inflamatório sistêmico: novos indicadores prognósticos em cães com mastocitoma? Renata Figueiredo Freitas, Breno Aguiar Salzedas e 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 e Elizabeth Cristina Pérez Hurtado.

Estudo *in vitro* da expressão e regulação epigenética da proteína M-se nas células de adenocarcinoma mamário, após interações com macrófagos. Débora de Oliveira Mares Silvestro e Elizabeth Cristina Pérez Hurtado.

Microambiente nodal em cães portadores de mastocitoma cutâneo: aspectos morfológicos, imunofenotípicos e moleculares. Breno Aguiar Salzedas, Rodrigo A. Silva e José Guilherme Xavier.

Miofibroblastos e matriz extracelular de linfonodos, com e sem colonização metastática, em cães portadores de mastocitoma cutâneo. Danielle Braile Aritta, Lucas Tirado Spadari, Breno Aguiar Salzedas e José Guilherme Xavier

Aspectos morfológicos, imunofenotípicos e epigenéticos em lesões proliferativas uterinas de coelhas: um estudo em patologia comparada. Thalita Michelle Queté dos Reis, Rodrigo A. Silva e José Guilherme Xavier

***Carcinosinum* produces phenotypic changes of 4T1 tumor cells *in vitro*.** Tatiane Cristina da Silva, Washington Aparecido dos Santos, Silvia Aparecida Gonçalves Pinto, Elizabeth Cristina Pérez Hurtado e Leoni Villano Bonamin.

***In vitro* evaluation of the effects of *Viscum album* homeopathic preparations on murine melanoma cells.** Priscila Barbosa Prado, Carla Holandino, Stephan Baumgartner, Tatiane Cristina da Silva, Leoni Villano Bonamin e Elizabeth Cristina Pérez Hurtado.

Estudo *in vivo* do potencial terapêutico de vesículas extracelulares liberadas por células de adenocarcinoma mamário em modelo murino. Vanessa Xavier e Elizabeth Cristina Pérez Hurtado.

Sobrevivendo para o caos: relação entre morfologia, imunofenótipo, epigenética e agressividade em carcinomas espinocelulares orais caninos.

Iuri Salles Borelli, Rodrigo A. Silva e José Guilherme Xavier.

Cariometria e padrão de deposição colagênica contribuem no diagnóstico diferencial de tumorações mamárias em gatos domésticos (*Felis catus*).

Anderson Amaro Melo dos Santos e José Guilherme Xavier.

Aspectos da relação parênquima/estroma em lesões actínicas de ocorrência natural em gatos. Jessika Takaki, Bruna Cardim Polonio, Livia Queiros Brito, Eliana Aparecida Perrone e José Guilherme Xavier.

Pesquisa de microplásticos e de alterações histopatológicas branquiais, entéricas e hepáticas em exemplares do teleósteo *Prochilodus lineatus* provenientes da bacia do rio Sorocaba, SP, Brasil. Julia Fernanda de Camargo, Larissa Leandra Moro Silva, Welber Senteio Smith e José Guilherme Xavier.

PUBLICAÇÕES RELEVANTES EM 2024

1. Von Ancken AC, Guimarães F, Silva TG, Silveira PS, Costa IT, Perazzo FF. Aspirin 15cH has different effects on morphology and function of lipopolysaccharide-challenged RAW 264.7 macrophages in vitro compared to a pharmacological dose of aspirin. *Homeopathy*. 2024 Feb;113(1):4-15. doi:10.1055/s-0043-1769105. Epub 2023 Jul 30. PMID: 37517405.
2. Oliveira PF, Cruz HAS, Kleeb SR, Xavier JG. Nuclear morphometry and expression of CK20, p53 and Ki-67 in the diagnosis of bladder transitional cell carcinomas in dogs. *J Comp Pathol*. 2024;210:64. doi:10.1016/j.jcpa.2024.03.051.
3. Oliveira VM, Rufino CC, Aquino NP, Alves CS, Silva RA, Xavier JG. Methylation analysis of LINE-1 elements and morphological nuclear parameters in the differential diagnosis of cutaneous melanocytic tumors in dogs. *J Comp Pathol*. 2024;210:64. doi:10.1016/j.jcpa.2024.03.051.
4. Perez Hurtado EC, Henao Agudelo JS, Foganholi da Silva RA, Viração TA, Costa Fernande CJ. The role of extracellular vesicles in cancer. *Curr Top Membr*. 2024;94:247-285.

5. Silva JG, Salzedas BA, Xavier JG. Emprego da histopatologia no diagnóstico diferencial de lesões nodulares esplênicas em cães submetidos a esplenectomia. *Rev Foco*. 2024;17(10):101. doi:10.54751/revistafoco.v17n10-101.
6. Araújo BL, Moyses CRS, Spadacci-Morena DD, Xavier JG, Lallo MA. White spots amidst the gold: ultrastructural and histological aspects of the chronic inflammatory response of goldfish with ichthyophthiriasis. *J Comp Pathol*. 2024 May;211:21-25. doi:10.1016/j.jcpa.2024.04.003.
7. Gouveia BA, Ramos FR, Silva IKL, Paskoski LB, Vasconcelos RO, Xavier JG, Strefezzi RF. Decorin expression in inflammatory and non-inflammatory canine mammary carcinomas. *J Comp Pathol*. 2024;210:101. doi:10.1016/j.jcpa.2024.03.051.
8. Reis TMQ, Xavier JG. Relationship between histological parameters, proliferative index and the expression of vimentin and fascin-1 in papillomas and oral squamous cell carcinomas in dogs. *J Comp Pathol*. 2024;210:109. doi:10.1016/j.jcpa.2024.03.051.