

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 Sabaudó 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

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 nessas 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

PARCERIAS 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 2023

- 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.
- Crotoxin modulates the M1 profile of macrophages infected with *Encephalitozoon cuniculi*. C.G. Nascimento de Oliveira, J.G. Xavier, A.M. Alvares-Saraiva, E.C. Pérez, D.D. Spadacci-Morena, S.C. Sampaio; M.A. Lallo.

- Down-regulation of the microbicidal profile of M1 macrophages by *Encephalitozoon cuniculi*. F.T. Camargo Konno, J.G. Xavier, A.M. Alvares-Saraiva, E.C. Pérez, D.D. Spadacci-Morena, M.A. Lallo*
- Nuclear morphometry and expression. of ck20, p53 and ki-67 in the diagnosis of bladder transitional cell carcinomas in dogs. P. Ferreira de Oliveira, H. Almeida de Souza Cruz, S.R. Kleeb, J.G. Xavier
- Methylation analysis of LINE-1 elements and morphological nuclear parameters in the differential diagnosis of cutaneous melanocytic tumors in dogs. V. Marques de Oliveira, C. Cellerio Rufino, N. Piotto de Aquino, C. Sabauda Alves, R.A. da Silva, J.G. Xavier
- Methylation analysis of LINE-1 elements in canine mast cell tumours. G. Bogdanov Giorgini, R.A. da Silva, J.G. Xavier, E.F. Bondan
- Relationship between histological parameters, proliferative index and the expression. of vimentin and fascin-1 in papillomas and oral squamous cell carcinomas in dogs. T.M. Queté dos Reis, J.G. Xavier
- 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.
- 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.
- Cariometria e padrão de deposição colagênica contribuem no diagnóstico diferencial de tumorações mamárias em gatos domésticos (*Felis catus*). Anderson Amaro Melo dos Santos, José Guilherme Xavier.
- Expressão de COX-2, transição epitelial-mesenquimal e progressão tumoral em lesões actínicas de ocorrência natural, auriculares e em plano

nasal, em gatos. Jessika Takaki, Bruna Cardim Polonio, Livia Queiros Brito, Eliana Aparecida Perrone, 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. Alice Farias Gayoso, Maria Eduarda de Castro dos Santos, Julia Fernanda de Camargo, Larissa Leandra Moro Silva, Welber Senteio Smith, José Guilherme Xavier.

PUBLICAÇÕES RELEVANTES EM 2023

JOSELEVITCH, J. A. *et al.* High lysyl oxidase expression is an indicator of poor prognosis in dogs with cutaneous mast cell tumours. **Vet Comp Oncol**, 2023 Sep;21(3):401-405. DOI: 10.1111/vco.12898. Epub, 2023. Apr. 25. PMID: 37186079.

CODECEIRA, J. F. *et al.* Heat-killed *Malassezia pachydermatis* suspension modulates the activity of macrophages challenged with *Encephalitozoon cuniculi*. **J Mycol Med**, 2023 Mar;33(1):101338. DOI: 10.1016/j.mycmed.2022.101338. Epub, 2022 Oct 22. PMID: 36306561.

VON ANCKEN, A. C. *et al.* 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.