

# O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2



Daniela Reis Joaquim de Freitas  
(Organizadora)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021

# O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2



Daniela Reis Joaquim de Freitas  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

### **Editora Chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

### **Assistentes Editoriais**

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

### **Bibliotecária**

Janaina Ramos

### **Projeto Gráfico e Diagramação**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

### **Imagens da Capa**

Shutterstock

### **Edição de Arte**

Luiza Alves Batista

### **Revisão**

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

## **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

#### **Linguística, Letras e Artes**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná  
Profª Drª Miraniide Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

#### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais  
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional  
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa  
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná  
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa

Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia  
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein  
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará  
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri  
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social  
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA  
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia  
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu  
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz  
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará  
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais  
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi  
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa  
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba  
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista



## O fortalecimento intensivo das ciências biológicas e suas interfaces 2

**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Flávia Roberta Barão  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os Autores  
**Organizadora:** Daniela Reis Joaquim de Freitas

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F736 O fortalecimento intensivo das ciências biológicas e suas interfaces 2 / Organizadora Daniela Reis Joaquim de Freitas. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-5983-135-7  
DOI 10.22533/at.ed.357212805

1. Ciências biológicas. I. Freitas, Daniela Reis Joaquim de (Organizadora). II. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

## APRESENTAÇÃO

O livro “O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2” é uma obra cujo foco principal está na interrelação das diferentes áreas das Ciências Biológicas e em suas interfaces com outras áreas na produção de conhecimento. O presente volume abordará em seus vinte capítulos o conhecimento interdisciplinar que compõe a grande área de Ciências Biológicas através de artigos científicos originais, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões.

Cada um dos estudos selecionados foi desenvolvido em reconhecidas instituições de ensino e pesquisa do país, e aborda as diferentes áreas da Biologia e áreas correlatas, que possuem interface com ela - Parasitologia, Microbiologia, Farmacologia, Zoologia, Botânica, Medicina, Educação em Saúde, Biologia Celular e Molecular, Genética entre outras. É necessário destacar que mais que nunca, biólogos têm estado presentes cada vez mais em áreas de pesquisa antes consideradas específicas de outras profissões. Esta interdisciplinaridade é extremamente importante, pois pesquisas com olhares de diferentes profissionais tendem a ter mais êxito e gerar melhores frutos. Por isto, trabalhos diversos são aqui discutidos com a proposta de ampliar o conhecimento científico e acadêmico, assim como abordar temas atuais e de interesse direto também da comunidade em geral.

Acreditamos que esta obra será importante para a difusão do conhecimento e da ciência e, assim como todas as demais obras da Atena Editora, esta também passará por julgamento de um corpo editorial formado por mestres e doutores. Esperemos que que você faça bom proveito!

Daniela Reis Joaquim de Freitas

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

ANÁLISE DOS RISCOS DA AUTOMEDICAÇÃO E A PREVALÊNCIA DESSE HÁBITO ENTRE OS ACADÊMICOS DA FACULDADE UNICESUMAR CAMPUS PONTA GROSSA

Ryan da Silva do Prado

**DOI 10.22533/at.ed.3572128051**

### **CAPÍTULO 2..... 17**

ANÁLISE COMPARATIVA DAS FIBRAS COLÁGENAS E DAS FIBRAS ELÁSTICAS DE CORONÁRIAS E CARÓTIDAS EM PACIENTES AUTOPSIADOS

Luciano Alves Matias da Silveira

Gabriela Ribeiro Juliano

Laura Sanches Aguiar

Guilherme Ribeiro Juliano

Bianca Gonçalves Silva Torquato

Mariana Silva Oliveira

Fernando Pimenta de Paula

Marina Guerra Rotelli

Isadora Ignácio Lourenço

Vicente de Paula Antunes Teixeira

Mara Lúcia da Fonseca Ferraz

**DOI 10.22533/at.ed.3572128052**

### **CAPÍTULO 3..... 43**

AVALIAÇÃO DA DISTÂNCIA GENÉTICA ENTRE POPULAÇÕES DE *Bursaphelenchus cocophilus*

Arinaldo Pereira da Silva

Josineide Rodrigues da Costa

**DOI 10.22533/at.ed.3572128053**

### **CAPÍTULO 4..... 49**

AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA CICATRIZAÇÃO DE PELE DE RATOS WISTAR TRATADOS COM POMADA DE EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE PERESKIA ACULEATA MILLER (ORA – PRO- NÓBIS)

Ana Rosa Crisci

Cauê Aparecido de Jesus Cavé Lima

Rosilene Alves Rodrigues

Vanessa Digilio Vanzo

Jose Norberto Bazon

Wilson Roberto Malfará

Lucila Costa Zini Angelotti

**DOI 10.22533/at.ed.3572128054**

### **CAPÍTULO 5..... 62**

ASPECTOS BIOLÓGICOS DA VIOLÊNCIA OBSTÉTRICA

Monique Rafaela de Oliveira Silva Lopes

Kátia Zeny Assumpção Pedroso

**DOI 10.22533/at.ed.3572128055**

**CAPÍTULO 6..... 79**

***Baccharis milleflora* (LESS.) D.C.: EFEITOS CONTRA FUNGOS OPORTUNISTAS E FATOR DE VIRULÊNCIA**

Ana Lays Braga

Rafael Pereira da Cruz

Joara Nályda Pereira Carneiro

Antonia Thassya Lucas dos Santos

Débora Lima Sales

Victor Juno Alencar Fonseca

Luciene Ferreira de Lima

Henrique Douglas Melo Coutinho

Luiz Everson da Silva

Maria Flaviana Bezerra Morais-Braga

Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues

**DOI 10.22533/at.ed.3572128056**

**CAPÍTULO 7..... 94**

**CONTAMINAÇÃO NO CULTIVO CELULAR: BOAS PRÁTICAS NO LABORATÓRIO**

Giulia Galani Martha

Susane Lopes

Marcelo Maraschin

**DOI 10.22533/at.ed.3572128057**

**CAPÍTULO 8..... 108**

**LA VACUNA RECOMBINANTE EG95 EN HOSPEDEROS INTERMEDIARIOS EL LARGO CAMINO RECORRIDO EN LA BÚSQUEDA DE UNA VACUNA, PARA PREVENIR HIDATIDOSIS. DESDE LA INVESTIGACIÓN HASTA SU APLICACIÓN EN PROGRAMAS DE CONTROL. (1927 - 2016)**

Jensen Oscar

Gertiser María Laura

**DOI 10.22533/at.ed.3572128058**

**CAPÍTULO 9..... 134**

**DISPONIBILIDADE DE INFORMAÇÃO ORNITOLÓGICA DAS UNIDADES DE CONSERVAÇÃO DO ESTADO DO PARANÁ: PLANOS DE MANEJO**

Adriana Barbosa Bussler

Vagner Cavarzere

**DOI 10.22533/at.ed.3572128059**

**CAPÍTULO 10..... 147**

**ESTUDO DO FUNGO *Rhizopus stolonifer* CONHECIDO COMO BOLOR PRETO DO PÃO**

Laryany Farias Vieira Fontenele

Aliny Lima de Sousa

Luana de Mikelle Rodrigues Pereira

**DOI 10.22533/at.ed.35721280510**

**CAPÍTULO 11..... 155**

**O PROFESSOR “IDEAL” NA VISÃO DE ALUNOS DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA: UM ESTUDO DESCRITIVO**

Edla Helena Salles de Brito  
Débora Rosana Alves Braga  
Dulce Maria de Lucena Aguiar  
Maria Elisa Machado Ferreira Marcelo  
Maria Viera de Lima Saintrain

**DOI 10.22533/at.ed.35721280511**

**CAPÍTULO 12..... 163**

**NODULAÇÃO EM FEIJÃO GUANDU (*Cajanus cajan* L.) EM RESPOSTA À APLICAÇÃO DE EXTRATO DE NÓDULOS**

Simone Yasuda Fernandes  
Glaucia Almeida de Moraes  
Lucas Ortega Martins  
Adriana da Silva Ribeiro  
Vinicius Nunes Gomes  
Daniela Fialho Duarte  
Débora de Araújo

**DOI 10.22533/at.ed.35721280512**

**CAPÍTULO 13..... 175**

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLOS PARA A EXTRAÇÃO DE DNA GENÔMICO EM *Physalis* L.**

André Pinto Lima  
Hortência Kardec da Silva  
Rafael Cruz Cordeiro  
Maryelle Vanilla de Abreu Cerqueira  
Jéssica Barros Andrade  
Aparecida Gomes Feitosa  
Joseane Inácio da Silva Moraes

**DOI 10.22533/at.ed.35721280513**

**CAPÍTULO 14..... 183**

**PERSPECTIVAS DEL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ECHINOCOCCOSIS QUÍSTICA. GENERACIÓN DE EVIDENCIA CLÍNICA EN SU UTILIZACIÓN PRE Y POST QUIRÚRGICA**

Walner Daniel da Rosa Alvarez  
Marcela Risso  
Carlos Russi  
Elisa Figueredo  
Ana María Acuña

**DOI 10.22533/at.ed.35721280514**

**CAPÍTULO 15..... 194**

**PARÂMETROS FÍSICOS-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS PARA ANÁLISE DE**

## ÁGUA POTÁVEL

Junior Rodoi da Silva  
Victor Abdiel de Souza de Brito  
Arielly Neri de Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed.35721280515**

## **CAPÍTULO 16.....203**

### PROJETO DE EXTENSÃO CIENTISTA NA ESCOLA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Tatiane do Nascimento Lima  
Edihanne Gamarra Arguelho  
Rogério Rodrigues Faria

**DOI 10.22533/at.ed.35721280516**

## **CAPÍTULO 17.....214**

### REPROGRAMAÇÕES METABÓLICAS EM MELANOMAS RESISTENTES AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Camila Kehl Dias  
Ivi Juliana Bristot  
Fábio Klamt

**DOI 10.22533/at.ed.35721280517**

## **CAPÍTULO 18.....229**

### RECURSOS AROMÁTICOS DA AMAZÔNIA: OBTENÇÃO, COMPOSIÇÃO QUÍMICA E APLICAÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS

Edilene Carvalho Gomes Ribeiro  
Denise Fernandes Coutinho

**DOI 10.22533/at.ed.35721280518**

## **CAPÍTULO 19.....245**

### TECNOLOGIA DO DNA: CLONAGEM DE DNA EM CÉLULAS VIVAS E PELA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

Claudio Fernando Graciano Martins

**DOI 10.22533/at.ed.35721280519**

## **CAPÍTULO 20.....255**

### TESTES DE SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA ADAPTADOS PARA ÓLEOS ESSENCIAIS

Cristiane Mengue Feniman Moritz  
Carolina Melchior Pereira  
Nathália Righi Pessôa da Silva  
Larissa Franciscatti Hoffmann  
Adryelen Cassiano Martins  
Giovanna Maísa Macanhan  
Milene Ribeiro da Silva  
Daniella Londero Silva Batisti  
Lidaiane Mariáh Silva dos Santos Franciscato

**DOI 10.22533/at.ed.35721280520**

<b>SOBRE A ORGANIZADORA.....</b>	<b>268</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO.....</b>	<b>269</b>



# CAPÍTULO 17

## REPROGRAMAÇÕES METABÓLICAS EM MELANOMAS RESISTENTES AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Data de aceite: 26/05/2021

Data de submissão: 08/03/2021

### Camila Kehl Dias

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Departamento de Bioquímica, Laboratório de  
Bioquímica Celular  
Porto Alegre - RS  
<http://lattes.cnpq.br/2701318858333475>

### Ivi Juliana Bristot

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Departamento de Bioquímica, Laboratório de  
Bioquímica Celular  
Porto Alegre - RS  
<http://lattes.cnpq.br/2707063407481261>

### Fábio Klamt

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Departamento de Bioquímica, Laboratório de  
Bioquímica Celular  
Porto Alegre - RS  
<http://lattes.cnpq.br/3256932358053453>

**RESUMO:** Tem sido amplamente discutido que o melanoma, um dos tipos mais letais de câncer, pode adaptar temporariamente seu fenótipo após ciclos de tratamento quimioterápico ou devido à pressão microambiental para um fenótipo que apresenta maior resistência ao tratamento e se torna mais invasivo. Os dados disponíveis sugerem que processos recorrentes de reprogramação metabólica estão ativos em células resistentes que são dependentes do metabolismo mitocondrial, apresentando

alterações na sua morfologia e dinâmica. Por um lado, há um fenótipo glicolítico baseado no efeito Warburg, caracterizado por células fermentadoras e com alta proliferação. Por outro lado, existe um fenótipo mais oxidativo, onde a principal fonte de produção de ATP é a fosforilação oxidativa mitocondrial. Este fenótipo pode ser representado por células com taxas de divisão lenta (também chamadas de células *slow-cycling*) e alta expressão do fator epigenético JARID1B (enzima histona lisina demetilase) e o regulador mestre da diferenciação de melanócitos (MITF). Aqui, revisamos aspectos da reprogramação metabólica do câncer, com foco no melanoma, e sua relação com a resistência à quimioterapia. **PALAVRAS-CHAVE:** Melanoma, adaptação metabólica, mitocôndria, OXPHOS, quimio-resistência.

### METABOLIC REPROGRAMMING IN MELANOMA CHEMOTHERAPY- RESISTANT CELLS

**ABSTRACT:** It has been widely discussed that melanoma, one of the most lethal types of cancer, can temporarily adapt its phenotype after cycles of chemotherapy or due to micro-environmental pressure for a phenotype that is more resistant to treatment and becomes more invasive. The available data suggests that recurrent metabolic reprogramming processes are active in resistant cells, which are dependent on mitochondrial metabolism, with changes in their morphology and dynamics. On the one hand, there is a glycolytic phenotype based on the Warburg effect, characterized by fermenting cells with

high proliferation. On the other hand, there is a more oxidative phenotype, where the main source of ATP production is mitochondrial oxidative phosphorylation. This phenotype can be represented by cells with slow division rates (also called slow-cycling cells) and high expression of the epigenetic factor JARID1B (histone lysine demethylase) and of the master regulator of melanocyte differentiation (MITF). Here, we review aspects of metabolic reprogramming in cancer, with a focus on melanoma, and its relationship with resistance to chemotherapy.

**KEYWORDS:** Melanoma, metabolic adaptation, mitochondria, OXPHOS, chemotherapy-resistance.

## 1 | INTRODUÇÃO

O melanoma é a forma de câncer de pele mais agressiva. Originada dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina e derivadas da crista neural, que são encontradas principalmente na camada basal da epiderme e nos folículos capilares (LEONARDI *et al.*, 2018). O risco de desenvolvimento desta neoplasia é predominantemente ambiental, estando geralmente associado à exposição crônica da pele ao sol. O melanoma possui alta capacidade metastática e aproximadamente 10% dos pacientes são diagnosticados já no estágio avançado, o que implica em baixas taxas de sobrevida (LEONARDI *et al.*, 2018). Por isso há a necessidade de amplas campanhas de conscientização da população para estímulo do autoexame de pele, conhecido como ABCD, que busca a presença de nevos com **A**ssimetria, **B**ordas irregulares, heterogeneidade de **C**ores e com crescimento **D**inâmico (SHAIN; BASTIAN, 2016).

Devido à eficiência limitada das quimioterapias convencionais, alguns biomarcadores vêm sendo utilizados para determinar a elegibilidade do paciente para tratamentos direcionados. As principais mutações genéticas presentes em melanomas estão relacionadas aos proto-oncogenes BRAF (B-Raf), NF1 (Neurofibromina 1) e NRAS (N-Ras), que resultam em células adictas à via de sinalização MAPK (RAF/MEK/ERK) (LEONARDI *et al.*, 2018). Em pacientes com a expressão do oncogene BRAF, que representa 37 a 50% dos casos, de melanoma portadores de uma mutação somática (GRAY-SCHOPFER; WELLBROCK; MARAIS, 2007). Foi demonstrado que os inibidores de BRAF, dabrafenibe (GSK2118436) ou vemurafenibe (PLX4032), e o inibidor de MEK, trametinibe (GSK1120212), em terapia combinada, melhoraram a sobrevida geral de pacientes de melanoma. No entanto, a regressão tumoral inicial é sucedida por uma recidiva rápida do tumor causada pela sobrevivência (e seleção) de células tumorais residuais com resistência à droga (SULLIVAN; FLAHERTY, 2013). Logo, a identificação dos mecanismos subjacentes de resistência à medicamentos tem sido foco de intensa pesquisa a nos últimos anos.

Surpreendentemente, as adaptações metabólicas nessas células cancerosas que são responsáveis pela recidiva do tumor não segue a concepção clássica do fenótipo celular dependente de altas taxas glicolíticas como principal fonte de energia, também conhecido como Efeito Warburg (CANTOR; SABATINI, 2012; VOGEL *et al.*, 2019).

Portanto, é amplamente aceito que as mutações em BRAF levam à uma reprogramação do metabolismo das células de melanoma de glicolíticas (fermentadoras) para oxidativas (dependentes da atividade da mitocôndria); e como consequência, os inibidores de BRAF também alteram profundamente o metabolismo dessas células (HAQ *et al.*, 2013; ROESCH *et al.*, 2013). Assim, este capítulo discutirá os processos de adaptação bioenergética relacionadas à resistência do melanoma, à terapia alvo e sua capacidade de desafiar o Efeito Warburg, apresentando um metabolismo oxidativo e dependente da mitocôndria.

## 2 | METABOLISMO ENERGÉTICO DO MELANOMA

Há quase um século, o bioquímico alemão Otto Warburg propôs que a dependência das células neoplásicas pela glicólise para obtenção de energia era causada por uma suposta disfunção mitocondrial. Estudos subsequentes mostraram que as células tumorais podem usar a respiração mitocondrial, entretanto há uma preferência metabólica por converter glicose em lactato, mesmo na presença de oxigênio, um fenômeno cunhado como glicólise aeróbica ou Efeito Warburg. Embora a glicólise produza uma menor quantidade de moles de ATP por mol de glicose, quando comparada com o processo de fosforilação oxidativa, esta via metabólica também permite o fornecimento de biomassa (na forma de derivados de carbono) para a biossíntese de macromoléculas, fundamentais para suportar a alta taxa de proliferação celular. Assim, a alta atividade da via glicolítica é responsável pela alta atividade mitótica de células cancerosas (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Além disso, essa rota metabólica, juntamente com a via das pentoses fosfato (PPP), recicla os níveis de NADPH, que é fundamental para fornecer poder redutor essencial para os processos anabólicos necessários para sustentar essa alta replicação celular.

Por conseguinte, as células de melanoma com a mutação BRAF<sup>V600E</sup> apresentam níveis elevados do fator de transcrição induzido por hipóxia 1 alfa (HIF1 $\alpha$ ), molécula classicamente descrita por induzir a transcrição de genes envolvidos com proliferação, sobrevivência celular e metabolismo da glicose, principalmente pela hiperativação da via MAPK (Fig. 1a) (HAQ *et al.*, 2013; MARCHETTI *et al.*, 2018; YEUNG; PAN; LEE, 2008). Essa hiperativação não é exclusiva das células que contêm mutações BRAF, visto que até 90% dos melanomas apresentam um estado de ativação aberrante da via MAPK (LEONARDI *et al.*, 2018). A enzima piruvato desidrogenase cinase (PDK), que é um dos alvos de HIF1 $\alpha$ , contribui para a baixa atividade mitocondrial no melanoma. A PDK controla a utilização de carbono da glicose no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) via inibição da enzima piruvato desidrogenase (PDH). Essa inibição resulta em altos níveis de lactato sérico observados em pacientes de melanoma com mutação para BRAF (HAQ *et al.*, 2013; RATNIKOV, B. I. *et al.*, 2017). Também foi identificado no melanoma o aumento na expressão dos transportadores de glicose, bem como de vários genes glicolíticos, resultando em fenótipo classicamente Warburg devido à ativação aberrante da via MAPK (THEODOSAKIS *et al.*, 2015).

Esse fenômeno (hiperativação da via glicolítica) é tão pronunciado que pode ser utilizado para diagnóstico de áreas tumorais em imagens obtidas por tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com fluoro-deoxi-glicose (FDG-PET/CT). Assim, se identifica *in vivo* a enorme captação de glicose em diferentes tipos de câncer, quando comparada ao tecido saudável. Em melanoma, as imagens FDG-PET/CT de pacientes após o tratamento com inibidores BRAF e MEK mostram uma diminuição substancial na captação de FDG (SCHMITT *et al.*, 2018).

Alterações metabólicas no melanoma se estendem além da glicólise aeróbica; essas células também podem se tornar dependentes da glutamina, independentemente do histórico oncogênico (RATNIKOV *et al.*, 2015). A oncoproteína c-Myc regula positivamente a enzima glutaminase (GLS), que catalisa a conversão de glutamina em glutamato não apenas para abastecer o ciclo do TCA, mas também para induzir a biossíntese de prolina a partir da glutamina (LIU *et al.*, 2012). Além disso, foi demonstrado que células BRAF<sup>V600E</sup> apresentam ativação de Oct-1 (POU classe 2 *homeobox* 1) para promover a regulação positiva das enzimas mitocondriais cetogênicas 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase 1 e liase (HMGCS1 e HMGCL, respectivamente), evidenciando um importante papel da cetogênese no câncer (Fig. 1a). A ativação de Oct1 aumenta os níveis intracelulares de aminoácidos e, especificamente, promove a ligação de BRAF<sup>V600E</sup> a MEK1 e, subsequentemente, a fosforilação de MEK1 (KANG *et al.*, 2015). Além disso, Oct-1 diminui o metabolismo mitocondrial através da inibição do fator de transcrição PGC1 $\alpha$  (coativador de receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma 1), reforçando o Efeito Warburg (GIRNUN, 2012). O estado anabólico também é sustentado evitando a ativação da proteína cinase ativada por AMP (AMPK), um sensor essencial nas vias de estresse energético celular, que estimula a produção de ATP nas vias catabólicas. Em células BRAF<sup>V600E</sup>, a serina/treonina cinase LKB, que fosforila e ativa diretamente a AMPK, é inibida pela atividade de ERK, favorecendo o uso de recursos energéticos por vias anaeróbicas (ZHENG *et al.*, 2009).

### 3 I MECANISMOS METABÓLICOS NO PROCESSO DE RESISTÊNCIA DO MELANOMA

Recentemente, muitos estudos relataram uma adaptação metabólica em resposta ao tratamento com inibidores BRAF/MEK/ERK relacionado a um aumento nas taxas metabólicas mitocondriais, o que leva à recorrência da doença (HAQ *et al.*, 2013; LEBLEU *et al.*, 2014; NAKAGAWA *et al.*, 2016; VOGEL *et al.*, 2019). Clinicamente, o aumento da expressão de genes relacionados à rede de biogênese mitocondrial foi observado em duas coortes independentes, tendo sido associadas a pior sobrevida geral de pacientes com melanoma (ZHANG *et al.*, 2016). A literatura apresenta indícios que a resistência à drogas, caracterizada por alto metabolismo oxidativo mitocondrial (OXPHOS, fosforilação oxidativa), pode estar relacionada a dois estados de diferenciação: (1) um fenótipo desdiferenciado

comumente caracterizado pela alta expressão da enzima histona lisina demetilase (KDM) JARID1B e baixa expressão do fator de transcrição indutor de melanócitos (MITF); ou (2) um fenótipo diferenciado caracterizado por alta expressão de MITF e de PGC1 $\alpha$ . Delgado-Goñi e colegas demonstraram que a reativação do metabolismo mitocondrial durante o tratamento com vemurafenibe não é uniforme. Em seu estudo, a inibição de BRAF deu origem a três clones de células de melanoma com diminuição do consumo de glicose; um com metabolismo OXPHOS por meio da atividade anaplerótica da enzima piruvato carboxilase; os outros dois clones se redirecionaram para o metabolismo lipídico e aumentaram a síntese de prostaglandina E2, sendo mais responsivos ao inibidor BRAF quando co-tratados com um inibidor de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico). Isso indica a importância do metabolismo lipídico e das vias EGFR na reativação de ERK nessas células (DELGADO-GOÑI *et al.*, 2019).

Os melanomas com JARID1B<sup>alto</sup> são intrinsecamente resistentes à quimioterapia. Este fenótipo ocorre espontaneamente em baixa frequência na massa tumoral, mas a porcentagem desta subpopulação pode aumentar sob tratamentos como cisplatina, vemurafenibe ou temozolamida (ROESCH *et al.*, 2013). O perfil proteômico desse fenótipo revelou a regulação positiva de vários membros da cadeia transportadora de elétrons (CTE), como a NADH desidrogenase (Complexo I), ubiquinol citocromo *c* redutase (Complexo III), citocromo *c* oxidase (Complexo IV) e ATP sintase; assim com a regulação negativa de enzimas glicolíticas, como a hexoquinase I (HK1) e 2 (HK2) (ROESCH *et al.*, 2013). Nesse sentido, as células com superexpressão de JARID1B apresentam OXPHOS alta (Fig. 1b), dependente de glicose, glutamina e ácidos graxos, apresentando níveis intracelulares elevados de substratos da  $\beta$ -oxidação, concomitantemente a níveis reduzidos de lactato (HAQ *et al.*, 2013; VOGEL *et al.*, 2019).

Outro programa metabólico adaptativo que limita a eficácia dos inibidores de BRAF ocorre ao ativar o fator de transcrição MITF, que se transloca para o núcleo e ativa a expressão de PGC1 $\alpha$  (VAZQUEZ *et al.*, 2013). Esse fenótipo também parece ser um fator chave no processo de metástase, uma vez que as células cancerosas circulantes apresentaram dependência da expressão elevada de PGC1 $\alpha$  para desenvolver um potencial invasivo (LEBLEU *et al.*, 2014). Clinicamente, as biópsias de pacientes tratados com inibidores de BRAF mostraram expressão aumentada de MITF (HAQ *et al.*, 2013).

A reconexão metabólica em células de melanoma resistentes a inibidores de BRAF também é promovida pelo microRNA miR-211. Embora seja um alvo transcricional do MITF e haja uma correlação positiva de suas expressões, a atividade do miR-211 não é necessariamente devida ao MITF (DÍAZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2018). Mazar e colaboradores demonstraram que a expressão ectópica de miR-211 regula a respiração mitocondrial, aumentando a conversão de piruvato a acetil-CoA para alimentar o ciclo de TCA na linhagem celular A375 pela regulação negativa de PDK4 (MAZAR *et al.*, 2016). Como esperado, ocorre um aumento na taxa de consumo de oxigênio (OCR, do inglês *oxygen consumption*

rate), de intermediários TCA (citrato, a-ceto-glutarato, succinato, fumarato e malato), de expressão dos complexos respiratórios e diminuição da razão  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  (SAHOO *et al.*, 2019). Em contraste, a deficiência de miR-211 induzida pela deleção via CRISPR/Cas9 diminuiu a OCR sem modificar a taxa de acidificação extracelular ou massa mitocondrial (SAHOO *et al.*, 2019). Além disso, a deficiência de miR-211 diminuiu a capacidade de reserva respiratória, que é descrita como a capacidade de aumentar a transferência de elétrons pela CTE de acordo com a demanda de energia, sugerindo um comprometimento da capacidade de responder ao estresse bioenergético. É importante ressaltar que a deleção do miR-211 promove a sensibilidade de células de melanoma ao medicamento vemurafenibe (SAHOO *et al.*, 2019).

Como os tratamentos com inibidores de BRAF causam estresse celular, a autofagia foi descrita como um dos processos adaptativos em células resistentes (MARTIN *et al.*, 2017). Recentemente, foi descrito que alta expressão de MITF e miR-211 sustenta um sistema de amplificação da autofagia sob inibição de mTOR por inanição ou tratamento com Torin-1 (OZTURK *et al.*, 2019). Neste contexto, o MITF pode se translocar para o núcleo para ativar alvos relacionados à autofagia, bem como miR-211. Curiosamente, miR-211 reforça o processo autofágico ao diminuir o sinal de mTOR, estimulando a localização nuclear de MITF, bem como o regulador mestre de genes da biogênese lisossomal TFEB (fator de transcrição EB) (OZTURK *et al.*, 2019). A secreção de ATP mediada pela autofagia foi observada em células resistentes ao inibidor de BRAF e confirmada por *knockdown* de genes de autofagia, que atenuaram os níveis de ATP extracelular (eATP) (MARTIN *et al.*, 2017). Este eATP, por sua vez, é captado por meio do receptor purinérgico P2RX7, promovendo vias de invasão.

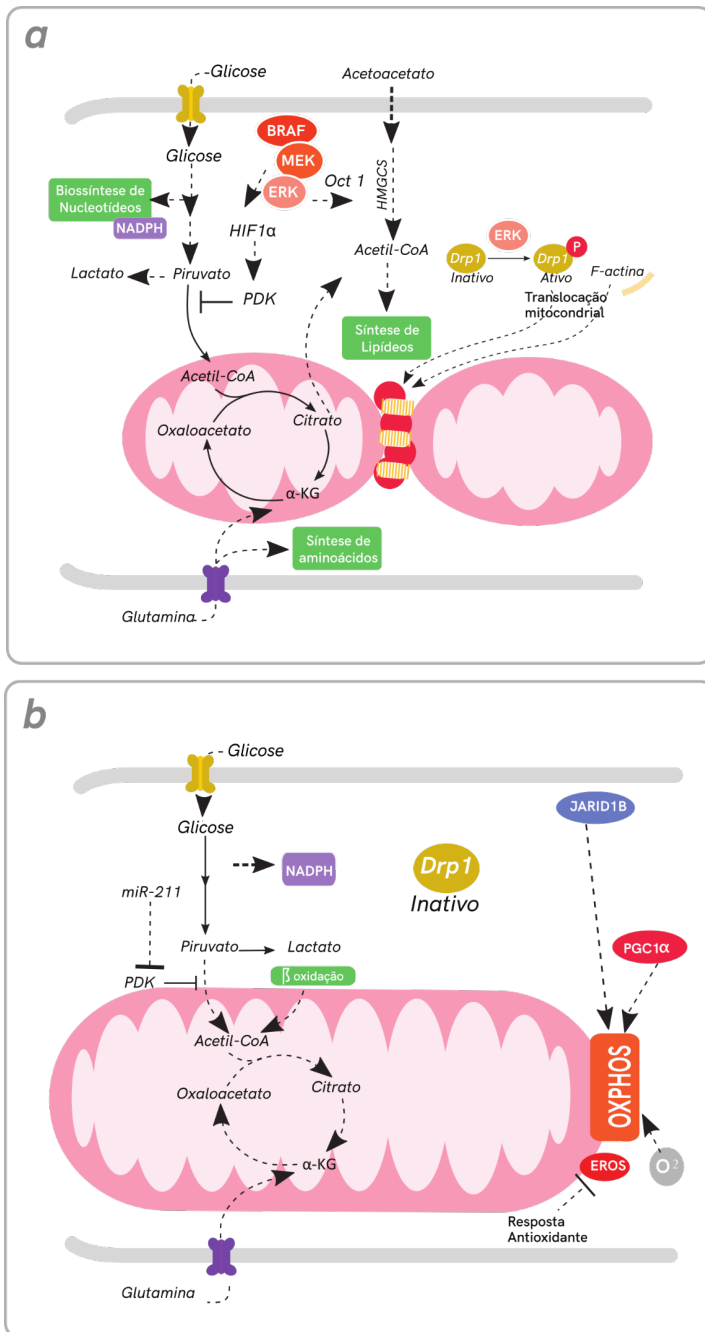


Figura 1: Esquematização de vias metabólicas que estão diferencialmente ativadas e inibidas nos diferentes fenótipos celulares em melanoma (a) células glicolíticas, onde há redirecionamento de carbono para as vias anapleróticas e, concomitantemente processos de fissão mitocondrial. (b) Células com metabolismo altamente oxidativo, que utilizam maior parte do carbono para oxidação total até  $\text{CO}_2$ , havendo alta produção de EROS e processos ativos de fusão mitocondrial.

## 4 | ESTRESSE OXIDATIVO, RESPOSTA ANTIOXIDANTE E MICROAMBIENTE ÁCIDO

O alto nível de estresse oxidativo devido a atividade mitocondrial é uma das características das células de melanoma resistentes, já que a maioria das EROs (espécies reativas de oxigênio) celulares são subproduto da respiração mitocondrial (CIERLITZA *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2016). O nível de malondialdeído, um biomarcador de peroxidação lipídica dependente de EROs, encontra-se elevado no plasma de pacientes após um mês de tratamento com vemurafenibe (CORAZAO-ROZAS *et al.*, 2013). Embora EROs promovam muitos aspectos do desenvolvimento e progressão tumorais, a ativação do sistema de defesa antioxidante é uma estratégia das células tumorais para modular e controlar sua ação (Fig. 1b). O subconjunto de células MITF<sup>alto</sup>/PGC1 $\alpha$ <sup>alto</sup> tem níveis aumentados da enzima superóxido dismutase mitocondrial (SOD2), e sua presença na membrana mitocondrial interna permite a dismutação imediata de ânions superóxido, produzidos pela atividade da OXPHOS, em peróxido de hidrogênio (VAZQUEZ *et al.*, 2013). Essas células também apresentam regulação positiva do fator respiratório nuclear (NRF2), que desempenha um papel fundamental na resposta antioxidante contra o estresse oxidativo (ZHANG *et al.*, 2016). O aumento da atividade do NRF2 leva à ativação da PPP e à produção de NADPH, que está envolvido na regeneração da glutatona reduzida (GSH), alterando o potencial redox dependente da glutatona (relação GSH/GSSG) (KHAMARI *et al.*, 2018). Consequentemente, essas rotas protegem as células resistentes MITF<sup>alto</sup>/PGC1 $\alpha$ <sup>alto</sup> de sua própria alta produção de EROs por meio do aumento da atividade mitocondrial, além do estresse oxidativo induzido por moléculas como PEITC (isotiocianato de fenetil), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, piperlongumina e vemurafenibe (VAZQUEZ *et al.*, 2013). Embora não haja nenhuma evidência clara de que o NRF2 é regulado positivamente nas células de melanoma JARID1B<sup>alto</sup>, este fenótipo muda o uso de carbono da glicólise para um fluxo elevado através da PPP, reciclando o NADPH, que então contribui para uma capacidade antioxidante dependente de GSH aumentada (VOGEL *et al.*, 2019).

A plasticidade do melanoma permite que ele sobreviva em microambientes hostis. Sob microambiente ácido, a expressão de SOX2 é estimulada e contribui para o metabolismo OXPHOS. O *knockdown* de SOX2 em células de melanoma expostas a ambiente ácido inibe a atividade de PGC1 $\alpha$  e aumenta a expressão de transportadores de glicose (GLUTs), HK2, PDK1 e lactato desidrogenase A (LDHA) (ANDREUCCI *et al.*, 2018). Consequentemente, foi relatado que as linhagens celulares de melanoma A375 e SK-MEL-28 adquiriram resistência à cisplatina em condições de cultura em pH baixo (6 a 7) (NOGUCHI *et al.*, 2017).

## 5 | DINÂMICA MITOCONDRIAL NA AGRESSIVIDADE DO MELANOMA

Ao longo dos processos de progressão do melanoma e aquisição de resistência



ao tratamento quimioterápico, as alterações metabólicas estão diretamente associadas às diferenças morfológicas encontradas nas mitocôndrias, pelos processos de fusão e fissão mitocondriais (Fig. 1) (KASHATUS *et al.*, 2015). Enquanto a hiperativação da via BRAF/MAPK/ERK induz um fenótipo altamente glicolítico no melanoma, células resistentes aos inibidores BRAF/MAPK apresentam alterações no metabolismo para um perfil de OXPHOS (HAQ *et al.*, 2013; MARCHETTI *et al.*, 2018; YEUNG; PAN; LEE, 2008).

Essa readaptação metabólica é acompanhada por uma alta expressão de PGC1 $\alpha$ , que modula a biogênese mitocondrial (HAQ *et al.*, 2013). PGC1 $\alpha$  se liga a muitos fatores de transcrição associados à função respiratória mitocondrial, induzindo a expressão de genes envolvidos nestes processos, ao passo que os níveis de mtDNA se mantêm. Isso é seguido por ativação da fusão mitocondrial de forma rápida na grande maioria das células (FRIEDMAN; NUNNARI, 2014; SERASINGHE *et al.*, 2018).

Um estudo sobre a relação entre a produção de melanina e a dinâmica mitocondrial mostrou que ERK tem um efeito anti-melanogênico e induz fragmentação mitocondrial pela ativação de Drp1 (proteína 1 relacionada à dinamina) (KIM *et al.*, 2014). A Drp1 é uma GTPase que regula a fissão mitocondrial, sua fosforilação na serina 616 (S616) induz ativação e translocação para a mitocôndria, enquanto a fosforilação na serina 637 (S637) inibe ambos os processos (REHKLAU *et al.*, 2017). ERK1/ERK2 podem fosforilar S616 de Drp1, e esta atividade é um pré-requisito para tumorigênese induzida por alteração de MAPK. Assim, a expressão aberrante de proteínas da via de sinalização MAPK/ERK no melanoma aumenta a expressão de Drp1 e fosforilação de S616, levando à fissão mitocondrial, enquanto diminui a OCR (KASHATUS *et al.*, 2015; SERASINGHE *et al.*, 2015). A fosforilação Drp1<sup>S616</sup> em nevos displásicos é um biomarcador promissor, juntamente com a mutação BRAF<sup>V600E</sup>, para determinar quais lesões apresentam maior probabilidade de se transformar em melanoma (WIEDER *et al.*, 2015). No entanto, um exame qualitativo das mitocôndrias por microscopia eletrônica em células resistentes ao inibidor de BRAF mostrou alterações morfológicas, incluindo significativamente mais cristas com amplo espaço intracrista, quando comparadas às mitocôndrias de células sensíveis (CORAZAO-ROZAS *et al.*, 2013, 2016).

O mecanismo do recrutamento mitocondrial de Drp1, bem como sua oligomerização em torno da membrana mitocondrial externa (MME), parece ser conduzido pela polimerização da actina por estimulação da proteína INF2 (formina 2 invertida ligada ao ER) (CHAKRABARTI *et al.*, 2018). A atividade da actina na fissão mitocondrial depende de sua estabilização em sua forma filamentosa (F-actina), processo que é controlado pela proteína cofilina-1. Quando desfosforilada, a cofilina-1 se liga à F-actina e induz sua despolimerização em monômeros de actina livres (G-actina). Assim, a cofilina-1 diminui a atividade de Drp1 ao desmontar F- em G-actina, regulando negativamente a fissão mitocondrial (REHKLAU *et al.*, 2017). Uma rede mitocondrial notavelmente fusionada é uma característica nas células resistentes aos inibidores BRAF/MAPK devido à perda

da fosforilação em S616 de Drp1, enquanto em células sensíveis sua atividade causa fragmentação mitocondrial (KASHATUS *et al.*, 2015; SERASINGHE *et al.*, 2015). Embora existam evidências que apoiam a regulação da cofilina-1 sobre os processos de fissão mitocondrial dependentes de Drp1, essa relação em melanoma, especificamente, ainda é desconhecida. Além disso, a cofilina-1 foi relatada como reguladora da migração celular tardia e metástase em diferentes tipos de câncer (CASTRO *et al.*, 2010; HENSLEY *et al.*, 2016; IBAÑEZ *et al.*, 2019; POPOW-WOŹNIAK *et al.*, 2012). Em um trabalho de nosso grupo de pesquisa apresentamos um modelo celular de melanoma humano composto por sub-clones estáveis com características biológicas distintas, como produção de melanina e potencial metastático. Em um subclone metastático, encontramos maior expressão de cofilina-1, bem como elevada produção de ROS (BRACALENTE; SALGUERO; *et al.*, 2016). Curiosamente, níveis aumentados de ROS podem ser uma estratégia para sustentar a metástase por oxidação da proteína fosfatase *slingshot 1* (SSH-1L) que se libera de sua proteína reguladora e ativa a cofilina-1 por desfosforilação (BRACALENTE; SALGUERO; *et al.*, 2016).

A cofilina-1 desempenha um papel fundamental em vários processos celulares, e sua concentração ou localização subcelular pode influenciar sua função. Li e colaboradores mostraram que a exposição de células cancerosas ao composto Erucin promove não apenas a desfosforilação da cofilina-1, mas também a translocação da cofilina-1 e de Drp1 para a mitocôndria, levando à fissão e apoptose (LI *et al.*, 2015). Outro estudo mostrou que a fissão mitocondrial em resposta ao tratamento com estaurosporina/etoposídeo/CCCP são dependentes de cofilina-1 (LI *et al.*, 2018). Este estudo propôs que Drp1 e G-actina translocam para a mitocôndria para formar o anel helicoidal em locais de constricção no início do processo de fissão mitocondrial. Posteriormente, a cofilina-1 se transloca para a mitocôndria para despolimerizar a F-actina. Como resultado, há uma dissipação do potencial de membrana mitocondrial (LI *et al.*, 2018). Além disso, a cofilina-1 também pode apresentar localização subcelular nuclear sob estímulos químicos ou físicos específicos, estando correlacionados com resistência em adenocarcinomas pulmonares (BECKER *et al.*, 2013). Recentemente, o mesmo fenômeno foi observado em uma coorte de pacientes de melanoma, na qual a agressividade da doença foi correlacionada com a localização subcelular nuclear desta proteína (BRACALENTE *et al.*, 2018). Portanto, não é importante apenas a expressão de cofilina-1 elevada, mas também sua localização, que pode ser usada como um marcador de prognóstico no melanoma e na progressão da lesão (BRACALENTE *et al.*, 2018; BRACALENTE; IBAÑEZ; *et al.*, 2016; BRACALENTE; SALGUERO; *et al.*, 2016; IBAÑEZ *et al.*, 2019).

Além da morfologia mitocondrial e de sua distribuição celular, algumas proteínas que compõem a estrutura de membrana dupla dessa organela são responsáveis pela sobrevivência celular. Enquanto proteínas integrais da membrana mitocondrial interna (MMI) coordena a OXPHOS, proteínas que interagem com a MME controlam a abertura do

poro de permeabilidade transitória e a apoptose. A apoptose é ativada quando a família de proteínas pró-apoptóticas Bcl-2 desencadeia a liberação de citocromo *c* para o citoplasma. As atividades das proteínas da família Bcl-2 são mediadas por meio de interações com o canal aniônico dependente de voltagem 1 (VDAC1), que controla a permeabilidade mitocondrial (SERASINGHE *et al.*, 2018). O inibidor de BRAF induz a acumulação mitocondrial de ATF2, que por sua vez induz a dissociação de BIM (proteína pró-apoptótica associada a Bcl-2) do complexo BIM/Mcl-1 (Regulador de apoptose MCL1) resultando na ativação dos processos apoptóticos dependentes da mitocôndria. Finalmente, o BIM interage com VDAC1 para liberar o citocromo *c*, promovendo a apoptose. É relevante destacar que a oligomerização de VDAC1 é necessária para que ocorram as alterações mitocondriais. No entanto, células que adquiriram resistência ao inibidor de BRAF apresentam inibição da oligomerização de VDAC1 (GAO *et al.*, 2015). Outra proteína Bcl-2 pró-apoptótica envolvida em células resistentes ao inibidor de BRAF é a BIK (matador de interação com BCL2). A subpopulação de células resistentes, caracterizado por uma parada no ciclo celular, apresenta baixos níveis de mRNA codificante de BIK. A expressão ectópica de BIK em células resistentes leva à sensibilidade à exposição subsequente ao tratamento com vemurafenibe/trametinibe (BORST *et al.*, 2017). Em concordância, tumores contendo células com maiores níveis de sinalização pró-apoptótica tornam-se mais sensíveis (o chamado “*priming* para morte”), apresentando uma melhor resposta clínica a diferentes agentes quimioterápicos (MONTERO *et al.*, 2015).

Em resumo, as evidências de pesquisa apresentadas destacam o papel fundamental da mitocôndria no melanoma não apenas como fonte de energia celular, mas também como coordenadora dos processos de invasão, influenciando o seu arranjo morfológico e o destino celular, determinando em última instância a progressão tumoral ou apoptose.

## 6 | CONCLUSÃO

Coletivamente, existem na literatura muitos indícios de que uma subpopulação de células tumorais que compartilha o mesmo perfil metabólico pode ser responsável pela manutenção, metástase e recidiva do melanoma após o tratamento. Mesmo apresentando ampla diversidade genética, o fenótipo resistente converge para um conjunto de características semelhantes, em que células apresentam ciclo celular lento, aumento nas taxas metabólicas mitocondriais e morfologia mitocondrial fusionada. A existência desta subpopulação levanta a possibilidade de um alvo clínico valioso para tratamentos combinados com quimioterápicos e para terapia alvo. Portanto, é necessário um esforço coordenado para melhorar nossa compreensão da dinâmica desse fenótipo agressivo e sua relação com o metabolismo tumoral. Assim, será possível, alcançar um tratamento majoritariamente eficiente e que tenha como alvo várias das vantagens metabólicas apresentadas por células tumorais responsáveis pela recidiva.

## REFERÊNCIAS

ANDREUCCI, Elena *et al.* **SOX2 as a novel contributor of oxidative metabolism in melanoma cells.** *Cell Communication and Signaling*, v. 16, n. 1, p. 87–100, 2018.

BECKER, Matheus *et al.* **High cofilin-1 levels correlate with cisplatin resistance in lung adenocarcinomas.** *TUMOR BIOLOGY*, v. 35, n. 2, p. 1233–8, 2013.

BORST, Andreas *et al.* **BIK is involved in BRAF/MEK inhibitor induced apoptosis in melanoma cell lines.** *Cancer Letters*, v. 404, p. 70–78, 2017.

BRACALENTE, Candelaria *et al.* **Cofilin-1 levels and intracellular localization are associated with melanoma prognosis in a cohort of patients.** *Oncotarget*, v. 9, n. 35, p. 24097–24108, 2018.

BRACALENTE, Candelaria; SALGUERO, Noelia; *et al.* **Reprogramming human A375 amelanotic melanoma cells by catalase overexpression : Reversion or promotion of malignancy by inducing melanogenesis or metastasis.** *Oncotarget*, v. 7, n. 27, p. 41142–41153, 2016.

BRACALENTE, Candelaria; IBAÑEZ, Irene L; *et al.* **Reprogramming human A375 amelanotic melanoma cells by catalase overexpression : Upregulation of antioxidant genes correlates with regression of melanoma malignancy and with malignant progression when downregulated.** *Oncotarget*, v. 7, n. 27, p. 41154–41171, 2016.

CANTOR, Jason R; SABATINI, David M. **Cancer cell metabolism: one hallmark, many faces.** *Cancer discovery*, v. 2, n. 10, p. 881–98, out. 2012.

CASTRO, Mauro Antonio Alves *et al.* **CFL1 expression levels as a prognostic and drug resistance marker in nonsmall cell lung cancer.** *Cancer*, v. 116, n. 15, p. 3645–3655, 2010.

CHAKRABARTI, Rajarshi *et al.* **INF2-mediated actin polymerization at the ER stimulates mitochondrial calcium uptake, inner membrane constriction, and division.** *Journal of Cell Biology*, v. 217, n. 1, p. 251–268, 2018.

CIERLITZA, Monika *et al.* **Mitochondrial oxidative stress as a novel therapeutic target to overcome intrinsic drug resistance in melanoma cell subpopulations.** *Experimental Dermatology*, v. 24, n. 2, p. 155–157, 2015.

CORAZAO-ROZAS, Paola *et al.* **Mitochondrial oxidative phosphorylation controls cancer cell's life and death decisions upon exposure to MAPK inhibitors.** *Oncotarget*, v. 7, n. 26, p. 39473–39485, 2016.

CORAZAO-ROZAS, Paola *et al.* **Mitochondrial oxidative stress is the achille's heel of melanoma cells resistant to Braf-mutant inhibitor.** *Oncotarget*, v. 4, n. 11, p. 1986–1998, 2013.

DELGADO-GOÑI, Teresa *et al.* **Increased in inflammatory lipid metabolism and anaplerotic mitochondrial activation follow acquired resistance to vemurafenib in BRAF -mutant melanoma cells.** *British Journal of Cancer*, v. 122, p. 72–81, 2019.

DÍAZ-MARTÍNEZ, Marta *et al.* **miR-204-5p and miR-211-5p contribute to BRAF inhibitor resistance in melanoma.** *Cancer Research*, v. 78, n. 4, p. 1017–1030, 2018.

FRIEDMAN, Jonathan R.; NUNNARI, Jodi. **Mitochondrial form and function.** *Nature*, v. 505, n. 7483, p. 335–343, 2014.

GAO, Zongwei *et al.* **Mitochondrial ATF2 translocation contributes to apoptosis induction and BRAF inhibitor resistance in melanoma through the interaction of Bim with VDAC1.** *Oncotarget*, v. 6, n. 34, p. 36338–36353, 2015.

GIRNUN, Geoffrey D. **The diverse role of the PPAR $\gamma$  coactivator 1 family of transcriptional coactivators in cancer** Geoffrey. *Semin Cell Dev Biol.*, v. 23, n. 14, p. 381–388., 2012.

GRAY-SCHOPFER, Vanessa; WELLBROCK, Claudia; MARAIS, Richard. **Melanoma biology and new targeted therapy.** *Nature*, v. 445, n. 7130, p. 851–857, 2007.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert a. **Hallmarks of cancer: the next generation.** *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–74, 4 mar. 2011.

HAQ, Rizwan *et al.* **Oncogenic BRAF regulates oxidative metabolism via PGC1 $\alpha$  and MITF.** *Cancer Cell*, v. 23, n. 3, p. 302–315, 2013.

HENSLEY, Patrick J. *et al.* **Association of epithelial-mesenchymal transition and nuclear cofilin with advanced urothelial cancer.** *Human Pathology*, v. 57, p. 68–77, 2016.

IBAÑEZ, Irene L. *et al.* **Potential predictive value of cofilin-1 for metastasis occurrence in a small cohort of Argentinian patients with mid-low Breslow thickness melanoma.** *Pathology - Research and Practice*, n. August, p. 152582, 2019.

KANG, Hee Bum *et al.* **Metabolic Rewiring by Oncogenic BRAF V600E Links Ketogenesis Pathway to BRAF-MEK1 Signaling.** *Molecular Cell*, v. 59, n. 3, p. 345–358, 2015.

KASHATUS, Jennifer A. *et al.* **Erk2 phosphorylation of Drp1 promotes mitochondrial fission and MAPK-driven tumor growth.** *Molecular Cell*, v. 57, n. 3, p. 537–551, 2015.

KHAMARI, Raeeqa *et al.* **Glucose metabolism and NRF2 coordinate the antioxidant response in melanoma resistant to MAPK inhibitors.** *Cell Death and Disease*, v. 9, n. 3, p. 325–339, 2018.

KIM, Eun Sung *et al.* **Mitochondrial dynamics regulate melanogenesis through proteasomal degradation of MITF via ROS-ERK activation.** *Pigment Cell and Melanoma Research*, v. 27, n. 6, p. 1051–1062, 2014.

LEBLEU, Valerie S. *et al.* **PGC-1 $\alpha$  mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis.** *Nature Cell Biology*, v. 16, n. 10, p. 992–1003, 2014.

LEONARDI, Giulia C. *et al.* **Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review).** *International Journal of Oncology*, v. 52, n. 4, p. 1071–1080, 2018.

LI, Guobing *et al.* **Mitochondrial translocation and interaction of cofilin and Drp1 are required for erucin-induced mitochondrial fission and apoptosis.** *Oncogene*, v. 6, n. 3, p. 1834-49.

- LI, Guobing *et al.* **Mitochondrial fission and mitophagy depend on cofilin-mediated actin depolymerization activity at the mitochondrial fission site.** *Oncogene*, v. 37, n. 11, p. 1485–1502, 2018.
- LIU, W. *et al.* **Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-MYC.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 109, n. 23, p. 8983–8988, 2012.
- MARCHETTI, Philippe *et al.* **Melanoma metabolism contributes to the cellular responses to MAPK/ERK pathway inhibitors.** *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, v. 1862, n. 4, p. 999–1005, 2018.
- MARTIN, Shaun *et al.* **An autophagy-driven pathway of ATP secretion supports the aggressive phenotype of BRAFV600E inhibitor-resistant metastatic melanoma cells.** *Autophagy*, v. 13, n. 9, p. 1512–1527, 2017.
- MAZAR, Joseph *et al.* **MicroRNA 211 Functions as a Metabolic Switch in Human Melanoma Cells.** *Molecular and Cellular Biology*, v. 36, n. 7, p. 1090–1108, 2016.
- MONTERO, Joan *et al.* **Drug-Induced death signaling strategy rapidly predicts cancer response to chemotherapy.** *Cell*, v. 160, n. 5, p. 977–989, 2015.
- NAKAGAWA, Hiroshi *et al.* **JARID1B Enables Transit between Distinct States of the Stem-like Cell Population in Oral Cancers.** *Cancer Research*, v. 76, n. 18, p. 5538–5549, 2016.
- NOGUCHI, Fumihito *et al.* **Calcium-Dependent Enhancement by Extracellular Acidity of the Cytotoxicity of Mitochondrial Inhibitors against Melanoma.** *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 16, n. 5, p. 936–947, 2017.
- OZTURK, Deniz Gulfem *et al.* **MITF-MIR211 axis is a novel autophagy amplifier system during cellular stress.** *Autophagy*, v. 15, n. 3, p. 375–390, 2019.
- POPOW-WOŹNIAK, Agnieszka *et al.* **Cofilin overexpression affects actin cytoskeleton organization and migration of human colon adenocarcinoma cells.** *Histochemistry and Cell Biology*, v. 138, n. 5, p. 725–736, 2012.
- RATNIKOV, B. I. *et al.* **Metabolic rewiring in melanoma.** *Oncogene*, v. 36, n. 2, p. 147–157, 2017.
- RATNIKOV, Boris *et al.* **Glutamate and asparagine cataplerosis underlie glutamine addiction in melanoma.** *Oncotarget*, v. 6, n. 10, p. 14–18, 2015.
- REHKLAU, Katharina *et al.* **Cofilin1-dependent actin dynamics control DRP1-mediated mitochondrial fission.** *Cell death & disease*, v. 8, n. 10, p. e3063, 2017.
- ROESCH, Alexander *et al.* **Overcoming Intrinsic Multidrug Resistance in Melanoma by Blocking the Mitochondrial Respiratory Chain of Slow-Cycling JARID1Bhigh Cells.** *Cancer Cell*, v. 23, n. 6, p. 811–825, 2013.
- SAHOO, Anupama *et al.* **MicroRNA-211 Loss Promotes Metabolic Vulnerability and BRAF Inhibitor Sensitivity in Melanoma.** *Journal of Investigative Dermatology*, v. 139, n. 1, p. 167–176, 2019.

SCHMITT, Ronald J *et al.* **Correlation between early FDG PET/CT response to BRAF and MEK inhibition and survival in patients with BRAF-mutant metastatic melanoma.** *Pathology of Melanocytic Tumors*, v. 37, n. 2, p. 314–329, 2018.

SERASINGHE, Madhavika N. *et al.* **Dual suppression of inner and outer mitochondrial membrane functions augments apoptotic responses to oncogenic MAPK inhibition.** *Cell Death and Disease*, v. 9, n. 2, p. 29, 2018.

SERASINGHE, Madhavika N. *et al.* **Mitochondrial division is requisite to RAS-induced transformation and targeted by oncogenic MAPK pathway inhibitors.** *Molecular Cell*, v. 57, n. 3, p. 521–536, 2015.

SHAIN, A. Hunter; BASTIAN, Boris C. **From melanocytes to melanomas.** *Nature Reviews Cancer*, v. 16, n. 6, p. 345–358, 2016.

SULLIVAN, Ryan J.; FLAHERTY, Keith T. **Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma.** *European Journal of Cancer*, v. 49, n. 6, p. 1297–1304, 2013.

THEODOSAKIS, Nicholas *et al.* **BRAF Inhibition Decreases Cellular Glucose Uptake in Melanoma in Association with Reduction in Cell Volume.** *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 14, n. 7, p. 1680–1692, 2015.

VAZQUEZ, Francisca *et al.* **PGC1 $\alpha$  Expression Defines a Subset of Human Melanoma Tumors with Increased Mitochondrial Capacity and Resistance to Oxidative Stress.** *Cancer Cell*, v. 23, n. 3, p. 287–301, mar. 2013.

VOGEL, Felix C.E. *et al.* **Targeting the H3K4 demethylase KDM5B reprograms the metabolome and phenotype of melanoma cells.** *Journal of Investigative Dermatology*, 2019.

WIEDER, Shira Y. *et al.* **Activation of the Mitochondrial Fragmentation Protein DRP1 Correlates with BRAFV600E Melanoma.** *J Invest Dermatol*, v. 135, n. 10, p. 2544–2547, 2015.

YEUNG, S. J.; PAN, J.; LEE, M. H. **Roles of p53, MYC and HIF-1 in regulating glycolysis - The seventh hallmark of cancer.** *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 65, n. 24, p. 3981–3999, 2008.

ZHANG, Gao *et al.* **Targeting mitochondrial biogenesis to overcome drug resistance to MAPK inhibitors.** *Journal of Clinical Investigation*, v. 126, n. 5, p. 1834–1856, 2016.

ZHENG, Bin *et al.* **Oncogenic B-RAF Negatively Regulates the Tumor Suppressor LKB1 to Promote Melanoma Cell Proliferation.** *Molecular Cell*, v. 33, n. 2, p. 237–247, 2009.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Amazônia 174, 229, 230, 231, 232, 240, 242  
Análise de água potável 194  
Antimicrobianos naturais 255, 256, 257, 266  
Artérias carótidas 17, 18, 22, 27, 35, 36, 37, 38  
Automedicação 1, 2, 3, 4, 5, 7, 15, 16  
Avaliação histopatológica 49  
Avifauna 134, 135, 138, 141, 142, 143, 146

### B

*Baccharis milleflora* 79, 80, 82, 85, 86, 90, 92  
Bolor preto do pão 147, 149, 150  
*Bursaphelenchus cocophilus* 43, 45, 46, 48

### C

*Cajanus cajan* L. 163, 164, 167, 170  
Células vivas 99, 245, 246  
Cicatrização de pele 49  
Clonagem de DNA 245, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253  
Cultivo celular 94, 95, 105

### D

Difusão em ágar 256, 266  
Distância genética 43, 44, 45, 46  
DNA genômico 175, 177, 179, 180, 181, 182, 247  
Docentes 155, 156, 160, 162

### E

Echinococose cística (*Echinococcus quística*) 108, 109, 183, 184, 187, 190  
Educação superior 155, 161  
Estações ecológicas 134, 143  
Extrato de nódulos 163, 168, 171, 173, 174

### F

Fator de virulência 79, 80



Feijão guandu 163, 167, 168, 169, 171, 172, 173

Fungos oportunistas 79

## G

Gestação 62, 63, 65, 73, 75, 78

## H

Hospedeiros intermediários (*Hospederos intermediarios*) 108, 110, 111, 123, 132

## M

Medicamentos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 50, 52, 60, 61, 63, 88, 215, 230, 231, 239, 241

Melanomas 214, 215, 216, 218, 228

Microdiluição 79, 83, 84, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 266

## O

Odontologia 155, 156, 157, 158, 160, 161, 162

Óleos essenciais 79, 81, 87, 89, 92, 93, 229, 231, 232, 233, 234, 236, 240, 241, 242, 243, 244, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266

## P

Parâmetros físicos-químicos 194

Parâmetros microbiológicos 196

*Pereskia aculeata* Miller 49, 50, 51, 59, 60, 61

*Physalis* L. 175, 176, 179, 180, 181

Projeto de extensão 203, 204, 206, 211, 212

Proteção integral 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 143, 144

## R

Ratos Wistar 49

Reprogramações metabólicas 214

*Rhizopus stolonifer* 147, 149, 152, 153

## T

Testes de sensibilidade antimicrobiana 255

Tratamento médico (tratamiento médico) 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193

## V

Vacina recombinante (vacuna recombinante) 108, 113, 114, 115, 116, 118, 122, 123, 125, 126, 127, 131, 132

# O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2



 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

 Atena  
Editora

Ano 2021

# O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2



🌐 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

✉ [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

📷 @atenaeditora

📘 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

**Atena**  
Editora

Ano 2021