



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

MARISA KELE DA SILVA

**EFEITO DA GESTAÇÃO E AMAMENTAÇÃO EM MÃES ESQUISTOSSOMÓTICAS
NOS CAMUNDONGOS DESCENDENTES PORTADORES DE ASCITE DE
EHRLICH: Avaliação das Células Supressoras Derivadas de Mieloides e
Metabolismo lipídico dos macrófagos**

Recife

2025

MARISA KELE DA SILVA

**EFEITO DA GESTAÇÃO E AMAMENTAÇÃO EM MÃES ESQUISTOSSOMÓTICAS
NOS CAMUNDONGOS DESCENDENTES PORTADORES DE ASCITE DE
EHRLICH: Avaliação das Células Supressoras Derivadas de Mielóides e
Metabolismo lipídico dos macrófagos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientadora: Dr^a. Valdênia Maria Oliveira de Souza

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Silva, Marisa Kele da.

Efeito da gestação e amamentação em mães esquistossomóticas nos camundongos descendentes portadores de ascite de ehrlich: avaliação das células supressoras derivadas de mieloides e metabolismo lipídico dos macrófagos / Marisa Kele da Silva. - Recife, 2025.

54f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal De Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2025.

Orientação: Valdênia Maria Oliveira de Souza.

Inclui referências e anexo.

1. Esquistossomose; 2. Amamentação; 3. Gestação; 4. Carcinoma de ehrlich; 5. Ascite. I. Souza, Valdênia Maria Oliveira de. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

MARISA KELE DA SILVA

**EFEITO DA GESTAÇÃO E AMAMENTAÇÃO EM MÃES ESQUISTOSSOMÓTICAS
NOS CAMUNDONGOS DESCENDENTES PORTADORES DE ASCITE DE
EHRlich: Avaliação das Células Supressoras Derivadas de Mieloides e
Metabolismo lipídico dos macrófagos**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina Tropical da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestra em Medicina Tropical.

Aprovada em: 31/10/2025

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Vláudia Maria Assis Costa (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Cassia Giselle de Oliveira Nóbrega (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Wheverton Ricardo Correia do Nascimento (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, fonte de toda sabedoria e inspiração, que tornou possível cada conquista. À minha família, cujo amor e incentivo foram fundamentais para a concretização desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que pela sua infinita graça me guiou com firmeza em cada passo desta jornada. Sem Ele, nada do que foi realizado seria possível. Sua presença constante me fortaleceu nos momentos de dificuldade, e em cada desafio encontrei inspiração que fortaleceu ainda mais a minha fé.

A minha querida mãe Elza por sempre me apoiar e incentivar durante toda a minha vida, seu amor e encorajamento foi essencial para que eu pudesse alcançar esse objetivo.

A minha irmã Mônica por me inspirar a alcançar meus objetivos e por sempre me motivar, seus conselhos valiosos e parceria foram fundamentais para o meu progresso.

Ao meu pai Edinaldo, por todo o suporte que me ofereceu no decorrer de minha vida, sua contribuição foi fundamental para o meu desenvolvimento.

A meu companheiro Hamilton, por estar comigo em todos os momentos, me auxiliando e me incentivando a cada dia a seguir os meus objetivos.

A minha orientadora Dr^a Valdênia Souza, pela oportunidade oferecida e todo ensinamento repassado ao qual foi essencial para realização deste projeto.

A professora Dr^a Ivone Souza pela valiosa contribuição e pelo auxílio no fornecimento das células tumorais essenciais para execução deste projeto.

A toda equipe do setor de Imunologia do Instituto de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA, ao professor André Aires, e aos demais integrantes, João Matheus, Francielle, Cássia e em especial a Jenyffer Sabrina por estar ao meu lado durante toda execução dos experimentos, me ajudando e incentivando, obrigada por tudo!

A todos do biotério de experimentação do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, pela disponibilidade, e pelo cuidado dedicado com os camundongos utilizados no estudo.

Enfim, agradeço a todos que participaram, direta ou indiretamente, ao longo da execução do meu mestrado. Cada apoio foi crucial para que eu chegasse até aqui.

RESUMO

Estudos mostraram que a gestação e amamentação em mães esquistossomóticas podem alterar a resposta imune da prole na vida adulta. No microambiente tumoral, macrófagos M1 têm perfil antitumoral, enquanto os M2 e as células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) favorecem a imunossupressão e a progressão do câncer. Assim, este estudo avaliou se a infecção materna por *Schistosoma mansoni* altera a frequência das populações de MDSCs, M1 e M2 bem como o metabolismo lipídico destes últimos. Para isto, camundongos (*Swiss webster*) fêmeas foram infectadas com 20 cercárias e acasaladas no 60º dia de infecção. Após o nascimento, parte dos filhotes tiveram suas mães trocadas, formando os grupos experimentais: AI (amamentados por mães infectadas), MI (nascidos de mães infectadas), outra parte foi amamentada em suas próprias mães infectadas e não infectadas, MIAI e CONTROLE, respectivamente. Quando adultos, foi implantado no peritônio, células do Carcinoma de Ehrlich. Após 10 dias (70 dias de vida) os animais foram pesados e o líquido ascítico coletado e avaliado quanto à presença de células MDSCs (CD11b+ Ly6G Ly6C+), M1 (CD16/CD32+/NOS-2+), M2 (CD206+), e perfil lipídico com as sondas Bodipy 493/503 e Bodipy C16. Houve menor ganho de peso nos descendentes previamente amamentados (AI) quando comparado ao Controle. Comparado ao grupo CONTROLE, não houve diferença significativa na frequência das MDSCs nos grupos experimentais. Os grupos AI, MI e MIAI apresentaram menor frequência de M1 Bodipy 493/503+, enquanto o grupo AI apresentou menor frequência de M2 e o MIAI apresentou maior frequência de M2 Bodipy 493/503+ comparado ao Controle. Então, no tumor, a gestação e amamentação em mães esquistossomóticas resultou em menor presença de macrófagos M1 lipídicos, porém a amamentação levou também à redução da frequência de macrófagos M2 que pode favorecer o menor peso corpóreo. Por outro lado, a associação da gestação e de amamentação revelou que a diminuição de M2 não se manteve e promoveu maior acúmulo lipídico nesta célula, indicando um perfil imunossupressor e potencialmente favorável à progressão tumoral.

Palavras-chaves: esquistossomose; amamentação; gestação, carcinoma de Ehrlich; ascite

ABSTRACT

Studies have shown that gestation and breastfeeding in mothers with schistosomiasis can alter the immune response of offspring in adulthood. In the tumor microenvironment, M1 macrophages have an antitumor profile, while M2 macrophages and myeloid derived suppressor cells (MDSCs) favor immunosuppression and cancer progression. Thus, this study evaluated whether maternal infection with *Schistosoma mansoni* alters the frequency of these MDSC populations, M1 and M2, as well as the lipid metabolism of the latter. For this, female *Swiss Webster* mice were infected with 20 cercariae and mated on the 60th day of infection. After birth, some of the pups had their mothers switched, forming the experimental groups AI (breastfed by infected mothers), MI (born from infected mothers), and MIAI and CONTROL, respectively, which were breastfed by their own infected and uninfected mothers. As adults, Ehrlich carcinoma cells were implanted in the peritoneum. After 10 days (70 days of life), the animals were weighed and ascitic fluid was collected and evaluated for the presence of MDSCs (CD11b+ Ly6G Ly6C+), M1 (CD16/CD32+/NOS-2+), M2 (CD206+) cells, and lipid profile using Bodipy 493/503 and Bodipy C16 probes. There was less weight gain in previously nursed offspring (AI) when compared to the Control group. Compared to the CONTROL group, there was no significant difference in the frequency of MDSCs in the experimental groups. The AI, MI, and MIAI groups showed a lower frequency of M1 Bodipy 493/503+, while the AI group showed a lower frequency of M2 and the MIAI group showed a higher frequency of M2 Bodipy 493/503+ compared to the Control group. Therefore, in the tumor, pregnancy and breastfeeding in mothers with schistosomiasis resulted in a lower presence of lipid rich M1 macrophages, however, breastfeeding also led to a reduction in the frequency of M2 macrophages, which may favor lower body weight. On the other hand, the association of pregnancy and breastfeeding revealed that the decrease in M2 was not maintained and promoted greater lipid accumulation in this cell, indicating an immunosuppressive profile and potentially favorable to tumor progression.

Keywords: schistosomiasis; breastfeeding; pregnancy; ehrlich carcinoma; ascites.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Respostas imunológicas induzidas pela esquistossomose.....	15
Figura 2 – Polarização de macrófagos.....	22
Figura 3 – Origem das células MDSC.....	25
Figura 4 – Infecção, parasitológico, regulação do estro, acasalamento e formação dos grupos de estudo.....	30
Figura 5 – Procedimentos experimentais com os descendentes após a implantação tumoral	31
Figura 6 – Peso corporal de camundongos descendentes de mães infectadas e não infectadas após implantação tumoral.....	34
Figura 7 – Avaliação dos macrófagos classicamente (M1) e alternativamente ativados (M2) em descendentes adultos.....	35
Figura 8 – Avaliação dos macrófagos do tipo M1 com acúmulo lipídico em células tumorais.....	36
Figura 9 – Avaliação dos macrófagos do tipo M2 com acúmulo lipídico em células tumorais.....	37
Figura 10 – Análise da frequência de MDSCs nos descendentes submetidos à implantação tumoral.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARG1	Arginase 1
CD	Cluster of Differentiation
Cepa BH	Cepa Belo Horizonte
CEA	Carcinoma de Ehrlich ascítico
DC	Célula dendrítica
FIZZ	Found in inflammatory zone
IFN- γ	Interferon gama
IgE	Imunoglobulina E
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-13	Interleucina 13
IL-18	Interleucina 18
IL-23	Interleucina 23
IMC	Célula mieloide imatura
LPS	Lipopolissacarídeo
M1	Macrófagos Classicamente Ativados
M2	Macrófagos Alternativamente Ativados
MHC	Major Histocompatibility Complex (Complexo Principal de Histocompatibilidade)
MDSC	Células Supressoras Derivadas de Mieloide
M-MDSC	Células Supressoras Derivadas de Mieloide Monocíticas
MMP	Metaloproteinase
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina)
NO	Óxido Nítrico
OA	Ovalbumina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMN-MDSC	Célula Supressora Derivada de Mieloide Polimorfonuclear

PMN-MDSC Células Supressoras Derivadas de Mieloide Granulocíticas

ROS Reactive Oxygen Species (Espécies Reativas de Oxigênio)

SWAB Soluble Worm Antigen (Antígenos solúveis do verme de *S. mansoni*)

STAT Signal Transducer and Activator of Transcription (Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição)

TAE Tumor ascítico de Ehrlich

TES Tumor de Ehrlich sólido

TGF- β Transforming growth factor beta (Fator de transformação do crescimento beta)

TH1 T helper 1

TH2 T helper 2

TH17 T helper 17

TNF- α Fator de necrose tumoral alfa

Treg Linfócitos T regulatórios

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	ESQUISTOSSOMOSE	13
2.2	IMUNOMODULAÇÃO NA ESQUISTOSSOMOSE	14
2.3	RELAÇÃO MATERNO-FETAL NA ESQUISTOSSOMOSE	16
2.4	CÂNCER E O MODELO DE CARCINOMA DE EHRLICH	18
2.4	METABOLISMO DE MACRÓFAGOS	20
2.5	CÉLULAS SUPRESSORAS DERIVADAS DE MIELOIDE (MDSCs)	23
3	OBJETIVOS	27
3.1	OBJETIVO GERAL	27
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4	MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1	DESENHO DE ESTUDO	28
4.2	LOCAL DE ESTUDO	28
4.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	28
4.4	ANIMAIS	29
4.5	INFECÇÃO, SINCRONIZAÇÃO DO ESTRO E ACASALAMENTO	29
4.6	FORMAÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO	29
4.7	IMPLANTAÇÃO TUMORAL	30
4.8	PESAGEM DOS ANIMAIS E COLETA DE LÍQUIDO ASCÍTICO	31
4.9	ENSAIO DE CITOMETRIA DE FLUXO PARA IMUNOFENOTIPAGEM	31
4.10	CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	32
4.10.1	VARIÁVEIS INDEPENDENTES	32
4.10.2	VARIÁVEIS DEPENDENTES	33
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
5	RESULTADOS	34
6	DISCUSSÃO	39
7	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	43
	ANEXO A - PARECER DA COMISSÃO ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA/IAM)	53

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é considerada um grave problema de saúde pública global, sendo o *Schistosoma mansoni* a única espécie desse parasita encontrada no Brasil (SOUZA et al., 2011; FERREIRA et al., 2020; FERREIRA et al., 2024). Outro grave e prevalente problema de saúde na atualidade é o câncer, considerado uma das principais causas de morte no mundo (WHO, 2022). Diante do cenário em que a esquistossomose e o câncer são amplamente reconhecidos como importantes problemas de saúde, surge a necessidade de investigar a associação entre infecções por *Schistosoma mansoni* e a influência da gestação e amamentação no crescimento tumoral e na resposta imune da prole.

Nosso grupo de pesquisa tem realizado estudos do efeito da gestação separadamente da amamentação em mães infectadas em diferentes modelos de imunização/infecção. Os resultados obtidos indicam que a infecção materna por esquistossomose pode influenciar a imunidade dos descendentes após o nascimento frente a antígenos não relacionados ao parasita, além de destacar o papel dicotômico do leite materno proveniente dessas fêmeas (FERNANDES et al., 2018; SANTOS et al., 2010, 2014). Foi observado que, o leite de mães infectadas expressa um perfil proteico, que podem estar envolvidos na regulação do sistema imune dos descendentes a longo prazo, conferindo um caráter protetor. Além disso, essas proteínas atuam principalmente no metabolismo celular, tendo potencial terapêutico em doenças inflamatórias e autoimunes (HOLANDA et al., 2020). Dessa forma, torna-se relevante investigar como esses fatores maternos interferem na modulação da resposta imune da prole em contextos distintos, como o desenvolvimento tumoral, nos quais os macrófagos M1 e M2, desempenham papéis opostos e seus aspectos metabólicos associados à ativação dessas populações.

Dentre modelos experimentais *in vivo* com câncer, o Carcinoma de Ehrlich é amplamente utilizado, sendo este um adenocarcinoma mamário murino caracterizado por rápida proliferação, capaz de se desenvolver tanto na forma ascítica quanto na forma sólida (ABD ELDAIM, M. A., et al., 2019). Em estudos com camundongos e humanos, as MDSCs têm sido cada vez mais reconhecidas pelo papel crucial que desempenham na resposta da imunidade antitumoral, sobretudo em função do seu acúmulo na maioria dos indivíduos com câncer, o que representa um obstáculo para muitas imunoterapias (OSTRAND-ROSENBERG; FENSELAU 2018).

Estudos reportam que os macrófagos classicamente ativados (M1) que levam à produção de citocinas pró-inflamatórias e altos níveis de óxido nítrico podem desempenhar capacidade tumoricida (SICA; MANTOVANI, 2013; KRAUSGRUBER et al., 2011). Enquanto os macrófagos alternativamente ativados (M2) estão envolvidos com o crescimento tumoral (ALFANO et al., 2013). Associado a isso, as células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) exercem ação imunossupressora, desempenhando um papel crítico durante a progressão tumoral (GROTH et al., 2019).

O metabolismo lipídico compreende o conjunto de vias bioquímicas responsáveis pela síntese, armazenamento e degradação de lipídios, sendo essencial para o funcionamento e a regulação energética das células imunológicas. Alterações nesse metabolismo influenciam diretamente a polarização e a atividade dos macrófagos, uma vez que os M1 utilizam predominantemente a glicólise, enquanto os M2 dependem da oxidação de ácidos graxos (ROSAS-BALLINA et al., 2020). Para investigar essas dinâmicas, sondas fluorescentes como o Bodipy são amplamente utilizadas. O Bodipy 493/503 é empregado para marcação de lipídios neutros em gotículas lipídicas (QIU; SIMON, 2017), enquanto o Bodipy C16 avalia a captação e oxidação de ácidos graxos (AL-KHAMI, et al., 2017).

Desta maneira, as implicações decorrentes dos fenótipos M1 e M2 podem resultar em condições que promovem tanto a proteção tumoral quanto, em contextos inflamatórios, contribuir para a patogênese de doenças. Portanto, o presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos da gestação e da amamentação em camundongos adultos que foram gerados e/ou amamentados em mães esquistossomóticas e submetidos à implantação do Carcinoma de Ehrlich, avaliando a expressão de marcadores associados aos perfis de macrófagos M1 ou M2, a utilização de Bodipy como indicador do metabolismo lipídico, bem como a presença de células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose é considerada uma das parasitoses mais disseminadas no mundo, especialmente entre aquelas que afetam o homem. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a segunda doença parasitária de maior importância e impacto socioeconômico, ficando atrás apenas da malária. Esta doença infecto-parasitária é causada por vermes do gênero *Schistosoma*, com *S. mansoni* sendo a única espécie encontrada no Brasil (SOUZA et al., 2011; BRASIL, 2014; BATISTA, 2018; SANTOS et al., 2021; DE SOUZA et al., 2023).

Trata-se de uma doença endêmica de grande extensão, que afeta aproximadamente 240 milhões de pessoas em todo o mundo, com mais de 700 milhões vivendo em áreas endêmicas, com risco ativo de infecção (DE SOUZA et al., 2023). A infecção é prevalente em regiões tropicais e subtropicais, especialmente em comunidades pobres sem água potável e saneamento adequado (WHO, 2023). No Brasil, estima-se que cerca de 1,5 milhão de pessoas estejam infectadas pelo *S. mansoni* (BRASIL, 2019; BARBOSA et al., 2024).

O ciclo biológico de *Schistosoma mansoni* envolve dois hospedeiros: o intermediário, representado por caramujos de água doce do gênero *Biomphalaria*, e o definitivo, o homem. O parasita passa por diferentes formas evolutivas: miracídio, ovo, esporocisto, cercária, esquistossômulo e verme adulto. A infecção humana ocorre quando cercárias liberadas na água pelos moluscos infectados penetram ativamente na pele ou mucosas durante o contato com ambientes aquáticos contaminado (MARTINS et al., 2019). Durante as diferentes etapas do ciclo evolutivo do *S. mansoni* nos diferentes tecidos, o helminto sofre importantes alterações morfológicas e bioquímicas que lhe permitem evadir e modular a resposta imune do hospedeiro. Cada etapa desse processo desencadeia a ativação de complexos mecanismos imunológicos (SOUZA et al., 2011).

Na infecção pelo *S. mansoni*, os mecanismos da imunidade inata não são suficientes para conter o parasita, tornando-se necessária a ativação da imunidade adaptativa. Esta resposta é mediada principalmente por duas populações celulares: os linfócitos B, responsáveis pela imunidade humoral, e os linfócitos T, que exercem papel central na regulação da imunidade celular. Os linfócitos T subdividem-se em

linfócitos T citotóxicos (CD8+) e linfócitos T auxiliares (CD4+). Após a ativação por células apresentadoras de antígenos e sob influência de diferentes citocinas, se diferenciam em perfis distintos, como Th1 e Th2 (TAYLOR et al., 2006; STOCKINGER; KASSIOTIS; BOURGEOIS, 2004). Com o avanço das pesquisas, outros tipos de linfócitos T foram descritos, incluindo as células T regulatórias (Tregs) e as células Th17, que desempenham papéis essenciais no equilíbrio entre proteção, inflamação e patogênese na esquistossomose (ZHENG et al., 2020). Dessa forma, a resposta imune na esquistossomose resulta da interação entre mecanismos efetores e regulatórios, que determinam tanto o controle do *S. mansoni* quanto o grau de inflamação tecidual. Compreender essa interação imunológica é essencial para avançar em estratégias terapêuticas contra a doença.

2.2 IMUNOMODULAÇÃO NA ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose se apresenta em duas formas clínicas distintas: aguda e crônica (DUTRA et al., 2024). Na fase aguda inicial (pré-postural), durante a transformação das cercárias em esquistossômulos, a resposta imunológica predominante é do tipo Th1. Esta resposta é caracterizada pela produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 12 (IL-12), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ), que desempenham papéis importantes na resposta inflamatória, citotoxicidade e hipersensibilidade tipo tardia. Esta fase é mais intensamente estimulada nas primeiras 3 a 5 semanas após a exposição às cercárias (PEARCE; MACDONALD, 2002; LAMBERTUCCI, 2010).

Com o início da postura dos ovos (fase aguda postural) por volta da 5 a 6 semana, ocorre uma mudança para uma resposta Th2. Nesta fase, há um aumento na produção de citocinas associadas ao perfil Th2, como IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Essas citocinas promovem a estimulação da produção de anticorpos IgE e a eosinofilia, direcionada à eliminação do parasita e à modulação da inflamação (ABATH et al., 2006; PEARCE e MACDONALD, 2002; WILSON et al., 2007; BURKE et al., 2009).

A liberação de antígenos solúveis pelos ovos de *Schistosoma* desencadeia uma reação granulomatosa que envolve macrófagos, linfócitos T e eosinófilos. Essa reação pode levar a sintomas e complicações que variam de acordo com a localização

e a quantidade de ovos presentes no hospedeiro. Com a formação de um processo granulomatoso ao redor dos ovos, que atinge o pico entre 8 e 10 semanas, resulta em uma intensa produção de citocinas. No entanto, à medida que a infecção progride para o estágio crônico, há uma diminuição na produção de citocinas e um aumento nos componentes fibróticos associados ao processo imunopatológico (RUMBLEY et al., 1998; HAMS et al., 2013).

Durante a progressão para a fase mais crônica, ocorre uma regulação da resposta Th2 por volta da 12^a semana. Essa imunomodulação, que regula o equilíbrio entre os perfis Th1 e Th2, é mediada por fatores como TGF- β e IL-10, que promovem a indução de células T regulatórias (CHUAH et al., 2014). Além disso, o aumento de macrófagos alternativamente ativados (M2) e células T regulatórias complementa essa regulação, modulando a resposta inflamatória e lesão tecidual. Isso ajuda a prevenir o desenvolvimento de formas clínicas mais graves da doença (ANTHONY et al., 2007).

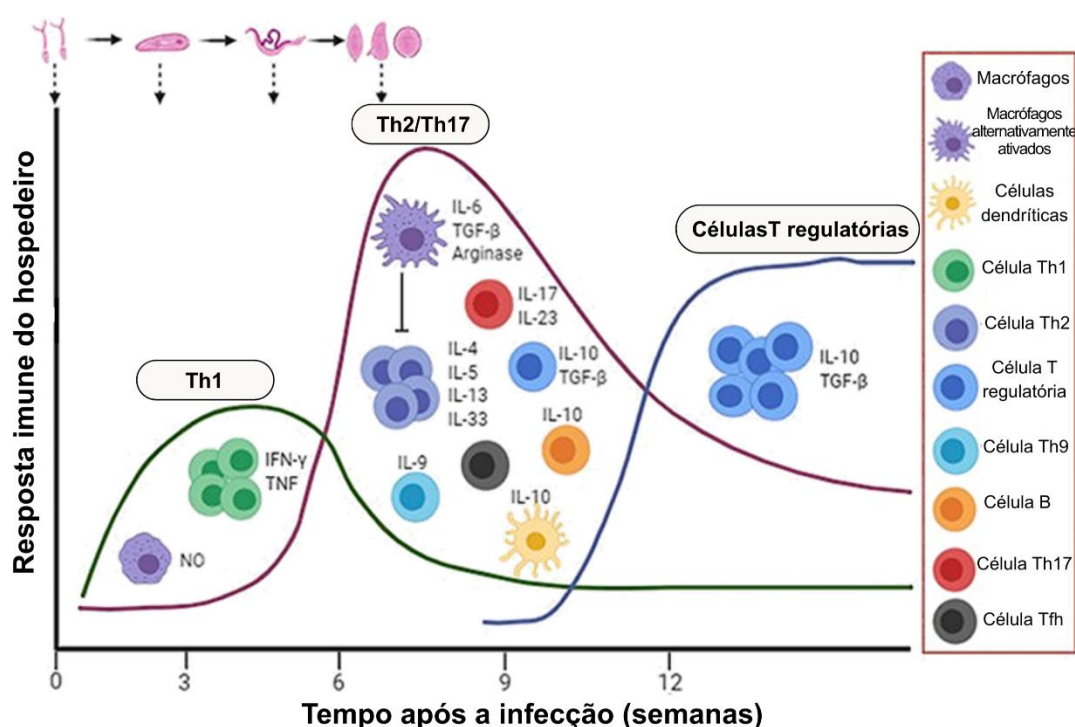


Figura 1- Respostas imunológicas induzidas pela esquistossomose. Fonte: Adaptado de Molehin AJ, 2020.

A regulação da resposta Th2, mediada por macrófagos e pela interação de NO-sintases e IL-10, resulta em um balanço Th1/Th2 que diminui a formação de granulomas. Ao longo do processo patológico da esquistossomose, ocorre uma substituição dos macrófagos M1 por macrófagos M2. Inicialmente, os macrófagos M1 auxiliam na resposta inflamatória, no sequestro de ovos e na formação de granulomas. Com a progressão da infecção para a fase crônica, os macrófagos M2 desempenham um papel anti-inflamatório, inibindo a função de outras células e contribuindo para a redução do tamanho dos granulomas, com participação do envolvimento de células T regulatórias (WILSON et al., 2007).

A infecção por *S. mansoni* é conhecida por sua capacidade de modular significativamente a resposta imune. Estudos demonstraram que esse modelo de infecção pode proporcionar benefícios ao hospedeiro, como observado no estudo com encefalomielite autoimune experimental e diabetes tipo 1, o contato com antígenos do verme (SWAP) resultou em uma redução na gravidade da encefalomielite e na prevenção do desenvolvimento de diabetes tipo 1 em camundongos (ZACCONE et al., 2003; TANG et al., 2019; SEWELL et al., 2003; DOS SANTOS CARVALHO et al., 2008). Esses resultados indicam que modelos de infecção ou imunização com helmintos, especialmente *S. mansoni*, têm potencial como ferramentas imunomodulatórias frente a antígenos heterólogos, como é o caso do câncer.

2.3 RELAÇÃO MATERNO-FETAL NA ESQUISTOSSOMOSE

As infecções por helmintos modulam a resposta imune do hospedeiro através de vários mecanismos, podendo permitir a sobrevivência prolongada do parasita dentro do hospedeiro, minimizando os danos aos tecidos e causando implicações significativas durante a gravidez (MPAIRWE et al., 2014). Devido à alta prevalência de infecções crônicas em mulheres grávidas e lactantes, diferentes estudos sugerem que a infecção materna desempenha um papel crucial no desenvolvimento da imunidade dos descendentes, favorecendo o controle da doença em pessoas de áreas endêmicas (FRIEDMAN et al., 2007; SALAWU; ODAIBO, 2013). Diversas pesquisas relatam a transferência de anticorpos maternos parasito-específicos, bem como a sensibilização *in utero* através da passagem transplacentária de antígenos de *S. mansoni* durante a gestação (LOKE, 1982; WILLINGHAM III et al., 1999; EL

TEMSAHI; ELGOHARI, 1999).

Estudos experimentais demonstraram que a exposição a antígenos do parasita e a anticorpos anti-*Schistosoma* durante o período pré-natal, pode provocar alterações na resposta imune do recém-nascido específica para o parasita. Os descendentes apresentaram uma resposta granulomatosa reduzida ou até mesmo ausente aos ovos de *S. mansoni*, tornando-se tolerantes aos antígenos do parasita (ATTALLAH et al., 2006; COLLEY et al., 1996; HANG et al., 1974; LENZI et al., 1987).

Em um modelo experimental, foi avaliado o efeito da amamentação, independentemente da gestação, em mães infectadas por *S. mansoni* sobre os descendentes adultos imunizados com ovalbumina (OA). Observou-se que os descendentes adultos que foram amamentados por mães esquistossomóticas apresentaram uma maior produção de anticorpos anti-OA, acompanhada por um aumento na produção de IL-2, IL-5, IL-6 e TGF- β . Além disso, esses descendentes demonstraram uma melhor capacidade de apresentação antigênica, evidenciada pelo aumento da expressão das moléculas co-estimuladoras CD40 e CD80 (SANTOS et al., 2010, 2014; SILVA, F. L. D., 2021). A parasitose materna parece influenciar a produção de anticorpos anti-OA através do leite, uma vez que os descendentes amamentados por mães não infectadas produziram níveis significativamente menores de anticorpos anti-OA em comparação com aqueles amamentados por mães infectadas. Além disso, foi relatado que a amamentação atenua o potencial imunossupressivo anti-OA adquirido durante a gestação (SANTOS et al., 2010). Também foi observado que, quando os camundongos nascidos de mães infectadas são amamentados por mães igualmente infectadas, ocorre uma reversão da supressão dos anticorpos anti-OA, acompanhada por um aumento na produção de IL-2 e uma diminuição de IL-10. Esses achados reforçam o efeito estimulador da imunidade adquirida através da amamentação em mães esquistossomóticas (SANTOS et al., 2010).

Em descendentes amamentados exclusivamente por mães esquistossomóticas, foi demonstrado um controle da reação granulomatosa, com menor número de granulomas e menor grau de fibrose durante a infecção pós-natal. Assim como, descendentes gerados por mães infectadas apresentaram intensa fibrose e granulomas de maior tamanho; no entanto, esse dano hepático foi revertido quando os filhotes foram amamentados por mães infectadas (SANTOS et al., 2014).

Além disso, observou-se que o leite de mães infectadas expressa um perfil proteico, que podem estar envolvidos na regulação do sistema imune dos descendentes a longo prazo, conferindo um caráter protetor. Essas proteínas atuam principalmente no metabolismo celular, tendo potencial terapêutico em doenças inflamatórias e autoimunes (HOLANDA et al., 2020).

Holanda et al. (2019) relataram que o leite de mães infectadas por *S. mansoni* induziu a expressão de HDACs de várias classes, que estão envolvidas na redução de resposta inflamatória nos descendentes. Esses achados destacam o papel fundamental da relação materno-fetal na modulação da resposta imune, mostrando que a exposição a componentes do leite materno de mães esquistossomóticas pode reduzir processos inflamatórios e conferir proteção duradoura contra diferentes patologias.

2.4 CÂNCER E O MODELO DE CARCINOMA DE EHRLICH

O câncer é um termo usado para descrever um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células. À medida que essas células se dividem rapidamente, elas tendem a se tornar mais agressivas, resultando na formação de tumores que podem invadir tecidos e órgãos adjacentes (INCA, 2022). Em contrapartida, o câncer apresenta características que são bastante diferenciadas em relação a sua origem genética, histopatológica, agressividade, progressão, prognóstico, assim como também as relacionadas ao tratamento (SAITO et al., 2016). Essa formação do câncer é proveniente de um processo conhecido como carcinogênese, que ocorre de maneira lenta, podendo levar anos para que uma célula cancerosa se propague e venha originar um tumor visível, sendo esse processo impulsionado por meio da interação de fatores ambientais, genéticos e metabólicos (INCA, 2022; KOYA et al., 2024).

O câncer tem avançado de forma alarmante em todo o mundo, sendo considerado a segunda principal causa de morte na maioria dos países (OLIVEIRA et al., 2015; SUNG et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022). Em 2022, foram estimados aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer e 9,7 milhões de mortes relacionadas à doença no mundo. Projeções indicam que, até 2050, o número de novos casos de câncer pode ultrapassar 35 milhões (OPAS, 2024). Esse crescimento

da incidência e mortalidade por câncer na população mundial pode ser atribuído a uma combinação complexa de fatores, incluindo o envelhecimento e o crescimento populacional, assim como por mudanças nos estilos de vida como alimentação industrializada, tabagismo, obesidade e sedentarismo (INCA, 2022).

A fim de elucidar os mecanismos relacionados ao crescimento, patogênese, imunologia, bioquímica e terapêutica dos tumores, modelos experimentais como o tumor de Ehrlich são amplamente utilizados. Caracterizado como um adenocarcinoma mamário murino, de desenvolvimento espontâneo e rápido, uma alta capacidade de transplantação e com baixo custo de manutenção. O tumor se desenvolve tanto na forma sólida (TES), quando inoculado pela via subcutânea ou intramuscular, quanto na forma ascítica (TEA) se inoculado pela via intraperitoneal. Essas duas formas de progressão do tumor, são marcadas por uma hematopoese esplênica, esplenomegalia, trombocitopenia, neutrofilia e por um aumento de macrófagos supressores (FREITAS et al., 2017; FEITOSA et al., 2021). Descrito na literatura como um modelo espécie-específico, o tumor de Ehrlich se desenvolve em diferentes linhagens murinas. Acredita-se que sua capacidade de proliferar em diversas cepas murinas esteja relacionada à perda dos antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em sua forma ascítica (FEITOSA et al., 2021; FRAJACOMO et al., 2016).

A forma sólida do Carcinoma de Ehrlich pode ser referida morfológicamente pela presença de células pleomórficas e anaplásicas, com nucléolos numerosos e proeminentes, uma alta relação núcleo citoplasma, cromatina condensada, alto índice mitótico, além de um estroma constituído por fibras colágenas e delicados capilares (SILVA et al., 2006).

A proliferação de células tumorais é marcada por uma resposta de modulação imunológica, onde células imunes interagem ativamente com as células tumorais dentro do microambiente tumoral (RADULSKI et al., 2023). No carcinoma de Ehrlich ascítico (CEA), observam-se alterações nas células esplênicas, incluindo uma redução nas células T CD4 e CD8, um aumento das células B (com pico 2 dias após a inoculação do tumor) e um aumento na população de macrófagos (SEGURA et al., 2000). Os neutrófilos também desempenham um papel crucial no desenvolvimento tumoral. No caso dos camundongos suscetíveis como o Swiss, os neutrófilos ajudam a controlar o crescimento do tumor. No entanto, em camundongos resistentes ao

tumor, como os CAF1 (BALB/c A/J) F1), os neutrófilos promovem o crescimento tumoral (BERGAMI-SANTOS et al., 2004).

Num modelo experimental de Carcinoma de Ehrlich Ascítico (CEA), foi demonstrado macrófagos com alta expressão de CD206 e baixa produção de óxido nítrico (NO), caracterizando como fenótipo M2 (KALISH et al., 2015). Estudos têm mostrado que a prevalência de macrófagos M2 com tais propriedades regulatórias no microambiente tumoral estão correlacionadas com a formação e progressão tumoral (WILLIAMS et al., 2016; YANG, 2017). Uma elevada concentração de macrófagos alternativamente ativados no estroma tumoral foi associada com uma maior densidade microvascular e altos índices mitóticos em tumores (MANTOVANI et al., 2013). Do contrário, foi observada uma rejeição de metástases do tumor mamário murino em estudos em que animais possuíam uma depleção de macrófagos M2, além de uma ótima sobrevida após a remoção cirúrgica do tumor primário (QIAN et al., 2010). Portanto, esse modelo tem sido fundamental para o desenvolvimento de novas terapias e continua a ser uma ferramenta essencial na investigação científica sobre o câncer.

2.4 METABOLISMO DE MACRÓFAGOS

Os macrófagos são células imunes que desempenham funções cruciais tanto na imunidade inata quanto na adquirida, atuando na resolução da inflamação e no reparo tecidual após uma lesão (SICA e MANTOVANI, 2013). Possuem papéis fundamentais na defesa contra vírus, bactérias e parasitas, além da atuação na proteção contra células tumorais (CHENG et al., 2019). Essas células que possuem alta plasticidade, assumem diferentes fenótipos à medida que são sujeitos a estímulos do microambiente, que se diferenciam em dois fenótipos principais: macrófagos M1, ou classicamente ativados, e macrófagos M2, ou alternativamente ativados (MOVAHEDI, et al., 2010; DA SILVA et al., 2021). Essa ativação diferencial dos macrófagos é estabelecida por mudanças metabólicas intracelulares que estão conectadas a diversos aspectos da ativação dessas células (LANGSTON et al., 2017).

Os macrófagos possuem uma notável plasticidade metabólica, ajustando seu metabolismo intracelular conforme os sinais ambientais e inflamatórios. No entanto, alterações disfuncionais nesse processo estão fortemente associadas à patogênese

de diversas doenças, incluindo fibrose, obesidade e câncer. As vias metabólicas desempenham um papel essencial na funcionalidade e resposta imune dos macrófagos, regulando tanto a ativação inflamatória quanto a cicatrização tecidual. Essa plasticidade permite que os macrófagos reprogramem seu metabolismo de forma dinâmica, adaptando-se às demandas do microambiente (SREEJIT, GOPALKRISHNA et al., 2020). Os macrófagos M1 se desenvolvem em resposta a produtos microbianos e citocinas Th1, produzem citocinas pró-inflamatórias como IL-12, IL-23, IL-18, IFN- γ e TNF- α , possuem alta produção de intermediários tóxicos, como o óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio, mediando respostas contra parasitas e células tumorais (DENG et al., 2023). Essas células expressam moléculas coestimuladoras, como CD80 e CD86, que amplificam a ativação dos linfócitos T (ORECCHIONI et al., 2019). Possuem atividade antitumoral, efetuando o reconhecimento de células do câncer e provocando sua destruição por meio da fagocitose e citotoxicidade (CHOI et al., 2017). No entanto, a ativação excessiva dos macrófagos M1 pode resultar em inflamação crônica e dano tecidual, estando relacionados à patogênese de várias condições inflamatórias (MANTOVANI et al., 2013).

Em contrapartida, os macrófagos M2, conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias, são ativados pelas citocinas IL-4 e IL-13 e estão totalmente envolvidos na fibrogênese, remodelação tecidual e angiogênese. Além disso, eles estimulam a resposta imune adaptativa do tipo Th2 e secretam citocinas regulatórias como IL-10 e TGF- β , atuando como mediadores na resolução da inflamação (XU, 2014; MURRAY, 2017). Esses macrófagos contribuem principalmente para a patologia das doenças fibróticas crônicas, por meio da supressão da produção de IFN- γ e outras citocinas pró-fibróticas, pela ativação de fatores pro-fibrogênicos, como a Arginase 1, pela indução da produção de colágeno via Fizz-1, que ativa os miofibroblastos, e metabolização da L-arginina em prolina, constituinte do colágeno (HESSE, et.al. 2001; WILSON, et.al. 2007).

Estudos indicam que a presença elevada de macrófagos M2 está associada a um prognóstico desfavorável em tumores de endométrio, mama e esôfago (ERRANTE, 2020). Esses macrófagos também desempenham papéis cruciais na progressão tumoral, no crescimento, na angiogênese e metástase de diversos cânceres sólidos (CHENG et al., 2019). A infiltração de macrófagos M2 em tumores

tem sido correlacionada com o avanço da doença e com a redução da sobrevida em pacientes com câncer gástrico (FU et al., 2017).

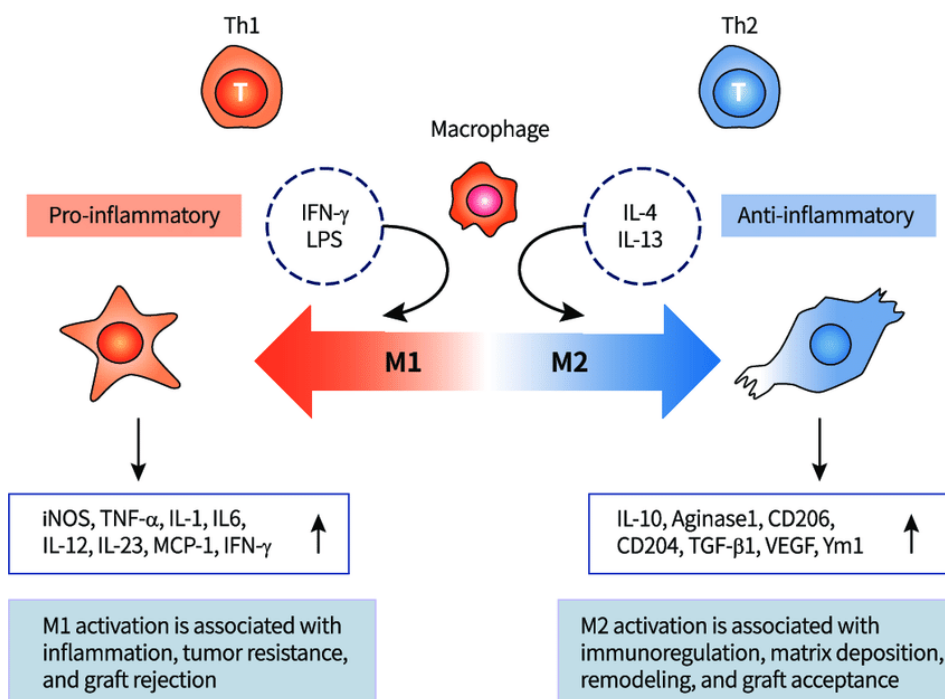


Figura 2- Polarização de macrófagos. Fonte: KUN YEONG LEE, 2019.

Os macrófagos M1 e M2 apresentam fenótipos metabólicos que diferem entre si, por um lado os macrófagos M1 ativados por lipopolissacarídeos (LPS) e interferon-gama (IFN- γ), dependem da glicólise aeróbica, esse estado metabólico pode levar ao acúmulo de lipídios e à disfunção celular, contribuindo para a progressão de doenças crônicas, enquanto os macrófagos M2 ativados por IL-4 usam a oxidação de ácidos graxos e o metabolismo lipídico (FAO, também conhecida como β -oxidação) para alimentar a fosforilação oxidativa mitocondrial, sendo essa alteração importante para manter as funções imunossupressoras dessa célula (OXPHOS) (HUANG SC et al., 2014; PATHRIA et al., 2019).

Estudos estabeleceram uma forte ligação entre os sinais de ativação inflamatória e as alterações induzidas no metabolismo dos macrófagos que são essenciais para que as células desempenhem suas funções posteriormente (O'NEILL LA, PEARCE EJ, 2016). Em macrófagos, sinais pró-inflamatórios promovem mudanças no metabolismo lipídico, incluindo a redução da oxidação de ácidos graxos

(FAO), e aumentam a síntese de triacilgliceróis (TG), promovendo o acúmulo de gotículas lipídicas (CASTOLDI et al., 2020).

Alterações no metabolismo lipídico podem influenciar diretamente a resposta imune e o microambiente tumoral, uma vez que lipídios acumulados podem atuar como mediadores inflamatórios, fontes energéticas ou moduladores da sinalização intracelular (YU et al., 2021). Para avaliar essas alterações, diferentes sondas fluorescentes têm sido utilizadas. O Bodipy 493/503 é amplamente empregado na detecção de gotículas lipídicas neutras, permitindo sua visualização por microscopia e quantificação por citometria de fluxo (QIU; SIMON, 2017). Já o Bodipy C16 é um análogo do ácido palmítico, utilizado para rastrear a captação e o metabolismo de ácidos graxos, fornecendo informações sobre a dinâmica do metabolismo lipídico e a atividade mitocondrial em diferentes tipos celulares (BARRECA et al., 2023). Assim, o estudo do metabolismo lipídico fornece uma ferramenta poderosa para compreender como alterações na captação e no processamento de lipídios modulam a função imunológica.

As populações de macrófagos do tipo M1 e M2 precisam ser devidamente equilibradas para que possa garantir o funcionamento adequado do organismo e proteção do hospedeiro, quando esse equilíbrio é perturbado, pode favorecer o surgimento de condições patológicas. Os macrófagos M1, que por sua vez possuem capacidade microbicida ou tumoricida aumentada e secretam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, em casos de aumento excessivo desses macrófagos, pode implicar na indução de doenças inflamatórias crônicas, caso esse desequilíbrio ocorra na direção oposta, pode promover imunossupressão (POLLARD, 2009, MOSSER e EDWARDS, 2008). Dessa forma, o estudo dos macrófagos continua a ter um potencial para revelar novas abordagens para a manipulação da resposta imune e o tratamento de doenças complexas.

2.5 CÉLULAS SUPRESSORAS DERIVADAS DE MIELOIDE (MDSCs)

As células supressoras derivadas de mieloide (MDSCs) são uma população heterogênea de células patologicamente ativadas com potente atividade imunossupressora. Elas desempenham um papel fundamental na regulação das respostas imunes em diversas condições patológicas, como câncer, infecções

crônicas, sepse e doenças autoimunes, também estão envolvidas na modulação das respostas imunes em infecções bacterianas e parasitárias. Além disso, as MDSCs também estão presentes em contextos fisiológicos, como durante a gravidez e nas primeiras semanas de vida (GABRILOVICH et al., 2009; VEGLIA et al., 2021). No microambiente tumoral, as MDSCs têm sido cada vez mais reconhecidas por seu importante papel na imunidade antitumoral, acumulando-se em praticamente todos os pacientes com câncer (OSTRAND-ROSENBERG; FENSELAU, 2018).

As MDSCs se originam de células progenitoras mieloides na medula óssea que não completam os estágios finais de diferenciação. Elas são caracterizadas pela expressão de marcadores específicos na superfície celular e pela sua capacidade de suprimir a resposta imunológica. As células-tronco hematopoiéticas da medula óssea se diferenciam em células progenitoras mieloides comuns, em seguida, essas células se diferenciam em células mieloides imaturas (IMCs), que em indivíduos saudáveis, rapidamente se diferenciam em granulócitos maduros, macrófagos ou células dendríticas (DCs). No entanto, em condições patológicas, essas células mieloides imaturas sofrem uma ativação, sendo denominadas MDSCs (MOTALLEBNEZHAD et al., 2016). As MDSCs em camundongos são identificadas pela coexpressão de CD11b e GR1. As moléculas GR1, que são expressas na superfície dessas células, possuem duas isoformas, LY6G e LY6C. Com base nessas isoformas, as MDSCs de camundongos são classificadas em dois grupos: as MDSCs monocíticas (M-MDSCs), com o fenótipo CD11b⁺/Ly6G⁻/Ly6C^{hi} e MDSCs granulocíticas ou polimorfonucleares (PMN-MDSCs) caracterizadas pelo fenótipo CD11b⁺/Ly6G^{hi}/Ly6C^{lo}. Funcionalmente, as MDSCs de camundongos são diferenciadas com base em sua capacidade de suprimir outras células do sistema imune (BRONTE et al., 2016). A atividade supressora das MDSCs granulocíticas é mediada principalmente pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são produzidas após a ativação do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) e NADPH. Nas MDSCs monocíticas, a ativação da via STAT1 aumenta a expressão induzível de óxido nítrico sintase (iNOS) e na produção de óxido nítrico (NO). As proporções desses dois subtipos podem variar de acordo com o tipo de tumor e o estágio de progressão da doença (GABRILOVICH, 2017) (Figura 3).

No microambiente tumoral, as células tumorais reprogramam seu metabolismo para atender à alta demanda de energia, promovendo assim a sobrevivência, diferenciação e rápida proliferação. As MDSCs, de acordo com esse ambiente,

respondem selecionando as vias metabólicas mais eficientes para sustentar suas funções pró-tumorigênicas e supressoras (BADER et al., 2020). As MDSCs se acumulam em grande número em camundongos portadores de tumor, em praticamente todos os modelos experimentais testados (GABRILOVICH, 2007). Estudos destacam a participação das MDSCs em vários tipos de câncer, incluindo pulmão, mama, cabeça e pescoço, sendo o seu crescimento fortemente associado à função supressora dessas células (SCHLECKER et al., 2012; YOUN et al., 2013; SOLITO et al., 2014; HOSSAIN et al., 2015; MESSMER et al., 2015; KUMAR et al., 2016).

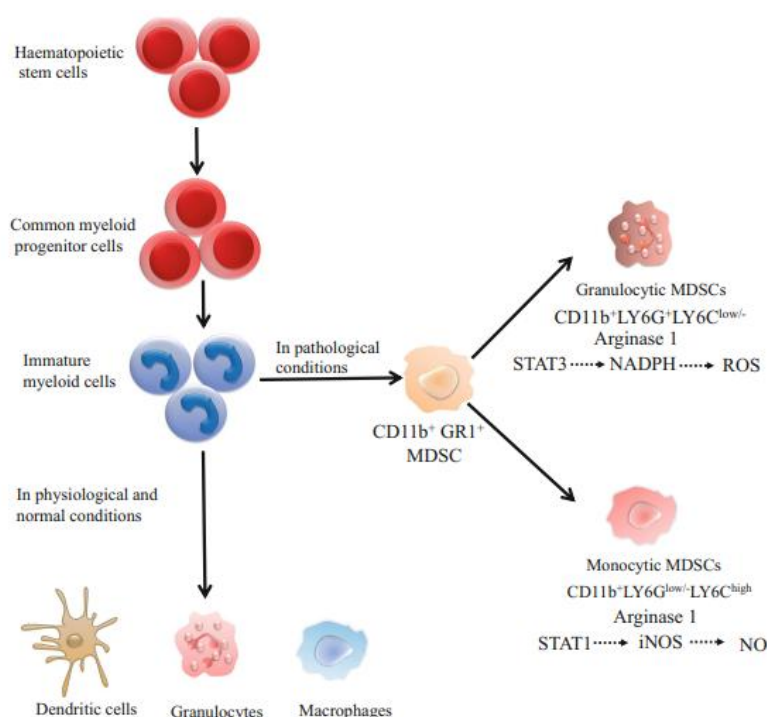


Figura 3- Origem das células MDSC. Fonte: Motallebnezhad, et al., 2016.

O recrutamento e a expansão de MDSCs nos sítios tumorais primários e metastáticos são regulados por uma combinação de fatores derivados do tumor, secretados pelo microambiente tumoral e células cancerígenas, em um processo que evolui e se desenvolve sucessivamente. Esses fatores podem ser categorizados como sinais de tráfego, usados por células cancerosas para induzir a expansão e o recrutamento de MDSCs para os tumores, e sinais de ativação de MDSCs, secretados pelo estroma tumoral e pelas células T (LAW, A. M, 2020). Durante a metástase, as populações de MDSCs são recrutadas nos pulmões pré-metastáticos em camundongos com carcinoma mamário através dos quimioatraentes CXCL1, CXCL2,

CXCL5 e S100A8/9. Acredita-se que as MDSCs chegam inicialmente para criar um nicho pré-metastático, condicionando órgãos distais para disseminação tumoral (CONDAMINE, 2015). As MDSCs favorecem a invasão tumoral ao criar um microambiente imunotolerante e inflamatório, regulando negativamente o IFN γ , aumentando citocinas inflamatórias e promovendo remodelação da matriz extracelular e da vasculatura, com participação de metaloproteinase 9 (MMP9) (YAN, 2010). Considerando que as MDSCs são um dos principais fatores imunossupressores no câncer e em outras condições patológicas, elas constituem alvos promissores para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Sendo assim, o projeto visa contribuir para o avanço do conhecimento científico ao investigar como as células imunes, incluindo macrófagos e seu metabolismo lipídico e as MDSCs, modulam a resposta imune em descendentes de mães esquistossomóticas frente ao Carcinoma de Ehrlich. Espera-se que os resultados contribuam para o desenvolvimento de futuras estratégias terapêuticas e ampliem a compreensão sobre a interação entre resposta imunes e microambiente tumoral.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar em camundongos descendentes adultos gerados e/ou amamentados por mães infectadas pelo *S. mansoni*, em comparação com descendentes de mães não infectadas, a frequência de macrófagos classicamente (M1) e alternativamente ativados (M2), associados ao metabolismo lipídico e à frequência de células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), após a implantação tumoral do Carcinoma de Ehrlich.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar em camundongos descendentes adultos nascidos e/ou amamentados em mães esquistossomóticas versus descendentes nascidos e amamentados em mães não infectadas, portadores do Carcinoma de Ehrlich ascítico:

- O crescimento tumoral, avaliado pelo peso corporal dos camundongos.
- A frequência de macrófagos M1 (CD16/CD32+/NOS-2+) e M2 (CD206+).
- O perfil lipídico dos macrófagos M1 (CD16/CD32+/NOS-2+) e M2 (CD206+) por meio da marcação com BODIPY e BODIPY C16.
- A frequência de células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), (CD11b+ Ly6G Ly6C+).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo experimental e intervencionista, onde um grupo de camundongos fêmeas *Swiss Webster* sofreu a intervenção (infecção com *Schistosoma mansoni*) enquanto outro grupo não foi infectado. As fêmeas foram acasaladas e após o nascimento, alguns animais tiveram as mães trocadas, para formação dos grupos experimentais e posteriormente sofreram uma nova intervenção ao serem submetidos à implantação tumoral com Carcinoma de Ehrlich ascítico. A randomização não foi necessária, já que os grupos mantiveram características semelhantes entre si, como idade, mesma linhagem (*Swiss Webster*) e criação nas mesmas condições alimentares. Devido ao processo utilizado, qualquer diferença existente entre os grupos foi atribuída à intervenção materna e à implantação tumoral.

4.2 LOCAL DE ESTUDO

As etapas do estudo relacionadas à obtenção dos animais, infecção, acasalamento, manutenção das mães infectadas e dos filhotes, foram realizadas no Biotério do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ). Posteriormente, todos os procedimentos laboratoriais foram realizados nas dependências do Setor de Imunologia do Instituto de Imunopatologia Keizo Asami (iLIKA-UFPE). As análises por citometria de fluxo foram realizadas no Núcleo de Integração Tecnológica (NIT) do IAM/FIOCRUZ.

4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os protocolos experimentais realizados neste estudo foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) (Nº 188/2023) do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz (IAM/FIOCRUZ) e encontram-se de acordo com as resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) (**ANEXO A**).

4.4 ANIMAIS

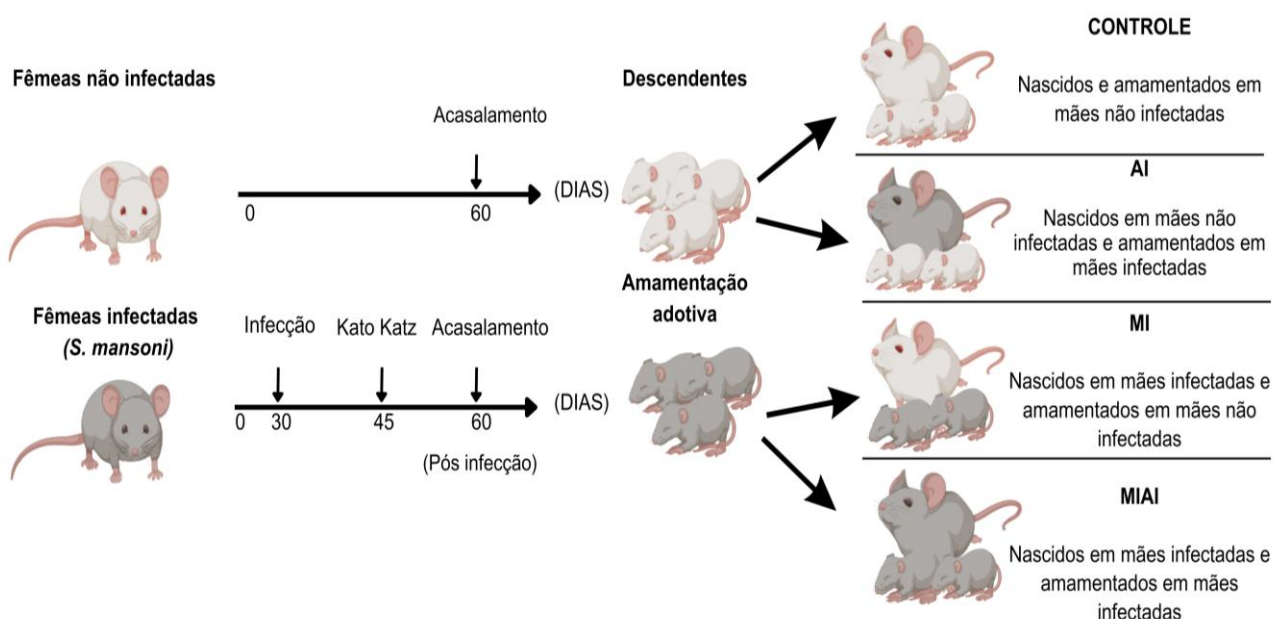
Foram utilizados 20 camundongos fêmeas da linhagem *Swiss Webster*, com 4 semanas de idade para infecção com *S. mansoni* e 15 animais não infectados foram utilizadas como controle. Dezoito camundongos machos da mesma espécie foram utilizados para o acasalamento. Os animais foram fornecidos pelo biotério do IAM/FIOCRUZ. Sendo mantidos no Biotério Experimental do Instituto Aggeu Magalhães/ Fundação Oswaldo Cruz (IAM/FIOCRUZ – Pernambuco, Brasil), sob condições padronizadas de temperatura ($\pm 23^{\circ}\text{C}$) e luminosidade (12 horas de claro e 12 horas de escuro), recebendo água e alimentação *ad libitum*, com dieta padrão comercial (Nuvilab, Curitiba, PR).

4.5 INFECÇÃO, SINCRONIZAÇÃO DO ESTRO E ACASALAMENTO

Foram utilizados 35 camundongos fêmeas da linhagem *Swiss Webster* com 4 semanas de idade. Destas, 20 fêmeas foram submetidas a administração de uma mistura de relaxante muscular e anestésicos, e infectadas por via percutânea com 20 cercárias de *S. mansoni*, obtidas pela espécie *Biomphalaria glabrata*, criados em laboratório e infectados por miracídios da cepa BH (Belo Horizonte). Após 45 dias de infecção, os camundongos fêmeas foram expostos individualmente para obtenção do material fecal. Foram confeccionadas 3 lâminas parasitológicas por camundongo pelo método de Kato-Katz para determinação da infecção. Com 60 dias após a infecção, houve sincronização do estro pelo método “Efeito Whitten”, onde as fêmeas foram expostas ao macho e odor da urina, promovendo a liberação de gonadotrofina e ativando de forma sincronizada o ciclo ovariano. As fêmeas foram acasaladas, sendo um macho para cada 2 fêmeas (1:2). Paralelamente, para formação do grupo controle, outras 15 fêmeas não infectadas também tiveram seu estro sincronizado e acasalaram.

4.6 FORMAÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO

Logo após o nascimento, foi realizada a amamentação adotiva durante 21 dias, na qual os filhotes de alguns grupos tiveram suas mães trocadas. Dessa forma, foram formados os seguintes grupos experimentais (n=7): Filhotes nascidos em mães infectadas amamentados em mães não infectadas (MI), filhotes nascidos de mães não infectadas amamentados em mães infectadas (AI), filhotes nascidos e amamentados em mães infectadas (MIAI) e filhotes nascidos e amamentados em mães não infectadas (CONTROLE). Conforme procedimento ilustrado na figura 4.



Fonte: Autora, 2025

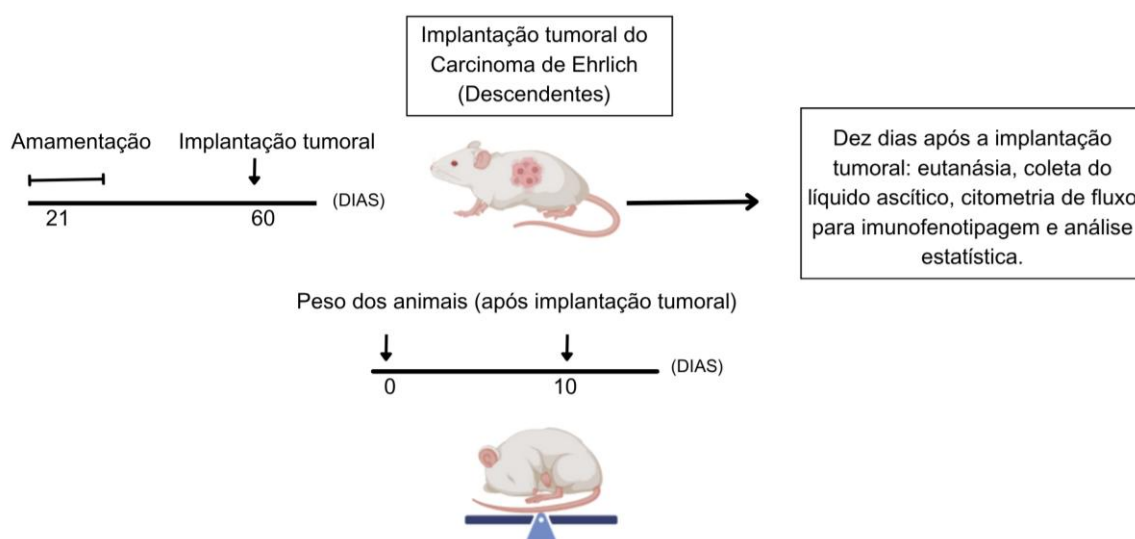
Figura 4: Infecção, parasitológico, acasalamento, nascimento dos descendentes e formação dos grupos de estudo.

4.7 IMPLANTAÇÃO TUMORAL

As células tumorais de Carcinoma de Ehrlich foram obtidas de animais com a forma ascítica do tumor, que foram fornecidos pelo Laboratório de Cancerologia Experimental do Departamento de Antibióticos (Responsável: Prof.^a Dr^a Ivone Antônia Souza). A inoculação foi realizada pela via intraperitoneal, injetando-se 5×10^5 células/animal em 2,5 ml de solução salina 0,85% e antibiótico (Garamicina).

4.8 PESAGEM DOS ANIMAIS E COLETA DE LÍQUIDO ASCÍTICO

No dia 0 e no 10º dia após a implantação das células tumorais, os animais foram submetidos à pesagem. No 10º dia após a inoculação das células tumorais (70 dias de vida), os animais dos diferentes grupos de estudo (MI, AI, MIAI e CONTROLE) foram eutanasiados e submetidos a coleta de líquido ascítico. Com o auxílio de uma seringa de 5 ml foi coletado todo o líquido ascítico da cavidade abdominal do camundongo. Para contagem das células presentes, o teste de viabilidade foi realizado com o auxílio de câmara de Neubauer e Azul de Trypan a 10% (90µl de Azul de Trypan a 10% + 10µl de suspensão de células). As células tumorais presentes no líquido ascítico foram posteriormente marcadas e analisadas por citometria de fluxo para avaliação das diferentes populações celulares. Conforme ilustrado na figura 5.



Fonte: Autora, 2025.

Figura 5: Procedimentos experimentais com os descendentes após implantação tumoral.

4.9 ENSAIO DE CITOMETRIA DE FLUXO PARA IMUNOFENOTIPAGEM

As células obtidas dos tumores foram caracterizadas utilizando anticorpos específicos para citometria de fluxo. Realizou-se a marcação celular com anticorpos de superfície para Macrófagos (anti-CD16/CD32 PE, anti-NOS2 APC). Após a adição do marcador CD16/32, as amostras foram incubadas por 30 minutos no escuro à 4°C. Em seguida, adicionou-se 1 ml de PBS + SBF 2%, e as amostras foram centrifugadas

a 1500 rpm por 5 min. O sobrenadante foi aspirado e desprezado. Posteriormente, adicionou-se o 150 µL de Cytotfix, seguido de incubação por 30 min no escuro à temperatura ambiente. As amostras foram lavadas duas vezes com 1ml de Perm Wash, e contrifugadas com 5 min em 1500 rpm. Em seguida, foi adicionado 100 µl de Perm Wash e colocado 0,5 µl do anticorpo NOS2, com incubação por 30 min no escuro à temperatura ambiente. Após uma nova lavagem com 1ml de Perm Wash e centrifugação por 5 min, o sobrenadante foi desprezado e as células foram ressuspensas em 100 µl de PBS + SBF 2%. As amostras foram mantidas sob refrigeração até o momento da leitura. Para marcação dos macrófagos M2 (anti-CD206 APC) utilizou-se o mesmo protocolo previamente descrito conforme as especificidades do fenótipo. Foram utilizadas sondas lipofílicas, BODIPY™ 493/503 (FITC) e BODIPY® FL C16 (FITC) (ThermoFisher), para a marcação de lipídios. Foram inseridos os anticorpos para marcação das células supressoras derivadas de mieloides, (anticorpos anti-CD11b FITC e anticorpos anti-Ly6G Ly6C PE). Os eventos 5.000 para macrófagos foram adquiridos e analisados. As células foram inicialmente analisadas quanto ao tamanho (FSC) e a granulosidade (SSC) e as células mortas foram dispensadas. A frequência das células positivas foi analisada utilizando-se o software FlowJo (v.10,8 Camarilo, CA).

4.10 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.10.1 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

A gestação e/ou amamentação de descendentes de mães esquistossomóticas foi definida como a variável independente neste estudo. As fêmeas da linhagem *Swiss Webster* foram divididas em dois grupos: o grupo experimental, onde as fêmeas foram infectadas com *S. mansoni* e mantidas até a obtenção de descendentes nascidos e/ou amamentados por mães infectadas, e o grupo controle, composto por fêmeas não infectadas, com seus descendentes também não expostos à infecção.

4.10.2 VARIÁVEIS DEPENDENTES

As variáveis dependentes deste estudo incluem a frequência de células positivas para os marcadores CD16/CD32, CD206, NOS2 e CD11b/Ly6G Ly6C, avaliadas nas células tumorais. Além disso, considerou-se o peso corporal dos camundongos, descendentes de mães infectadas ou não por *S. mansoni*, após a implantação do Carcinoma de Ehrlich ascítico.

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados usando o teste de Shapiro-Wilk para determinar se a distribuição dos dados segue a normalidade. Para o peso corpóreo, foi realizado o teste ANOVA seguido do teste de Tukey. Para os parâmetros avaliados por citometria de fluxo, foi utilizado análise de variância (ANOVA) para dados paramétricos, seguida pela comparação múltipla segundo o método de Tukey. Para os dados não paramétricos foi utilizado o método de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn. O programa utilizado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi o GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software®, San Diego, CA, USA) e foram considerados significativos valores de $p < 0.05$.

5 RESULTADOS

5.1 Peso corporal de camundongos descendentes de mães infectadas e não infectadas após implantação tumoral

Os camundongos dos grupos experimentais foram submetidos à pesagem nos dias 0 e 10 após a implantação tumoral. A análise dos dados demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa no peso corporal dos animais entre os grupos experimentais AI, MI e MIAI quando comparados com o grupo Controle. Contudo, foi possível observar que o grupo AI parece apresentar menor aumento de peso corpóreo entre os grupos experimentais (Figura 6).

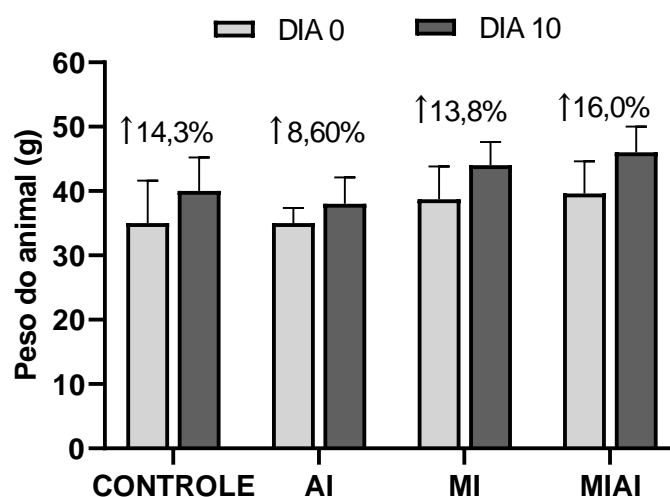


Figura 6 – Peso corpóreo dos camundongos adultos *Swiss webster* amamentados em mães infectadas (AI), nascidos de mães infectadas (MI), nascidos e amamentados em mães infectadas (MIAI) e nascidos e amamentados em mães não infectadas (CONTROLE), quando submetidos à administração do Carcinoma de Ehrlich (5×10^5 células/animal). Os animais foram pesados no dia 0 e 10 depois da implantação tumoral. Os resultados são representados pela média \pm desvio padrão para cinco animais/grupo * $p < 0.05$ comparado com o grupo CONTROLE.

5.2 Avaliação dos macrófagos classicamente (M1) e alternativamente ativados (M2) em descendentes adultos

No que se refere à frequência de macrófagos classicamente ativados, caracterizados pela expressão dos marcadores CD16/CD32+/NOS2+, nos resultados obtidos não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os

grupos experimentais avaliados AI, MI e MIAI em comparação ao grupo Controle (Figura 7 A) (AI= 93%, MI= 85%, MIAI= 89%, CONTROLE= 89%). Em relação à marcação para células CD206+, os grupos MI e MIAI não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados ao grupo Controle, diferentemente do grupo AI, ao qual a porcentagem dessas células foi significativamente menor (AI = 2,8%, MI = 3,8%, MIAI = 3,4% e Controle = 3,8%) (Figura 7B).

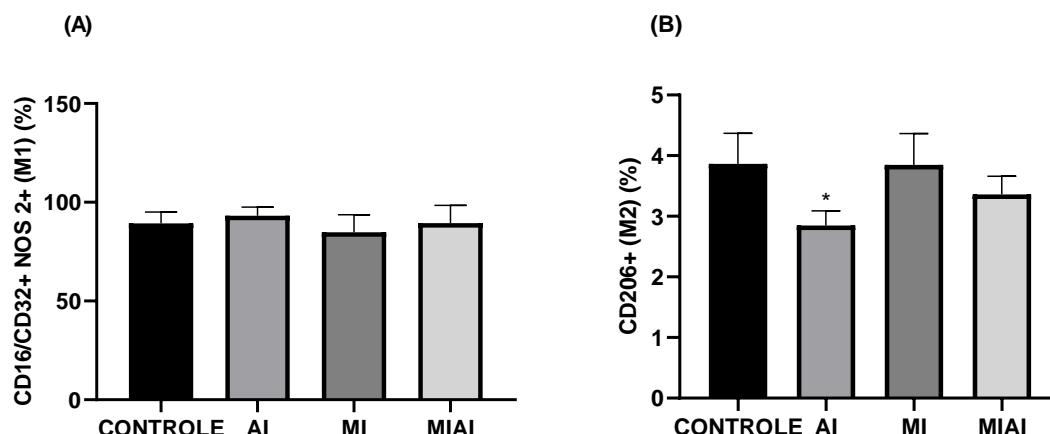
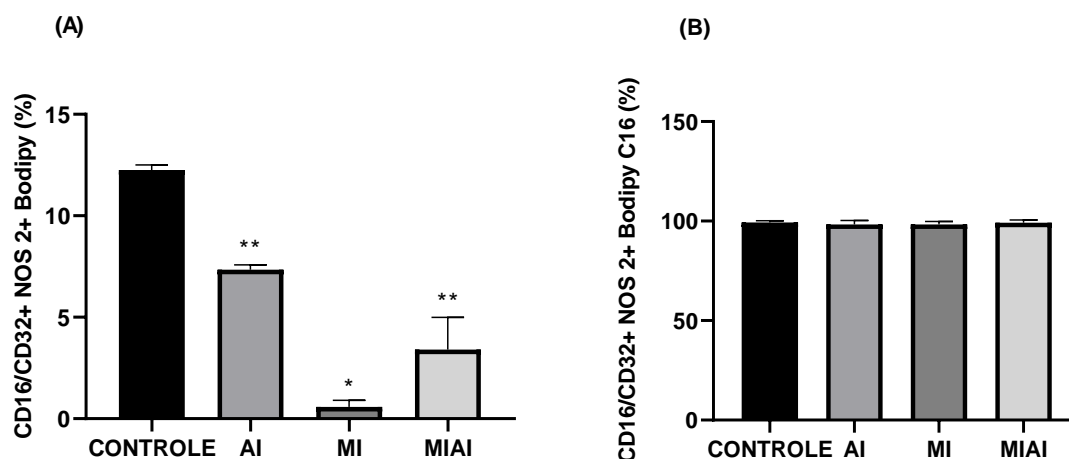


Figura 7 – Frequência de células CD16/CD32+NOS2+ (A) e CD206+ (B) em ascite de Ehrlich (ex vivo); Células retiradas do líquido ascítico, expressando a frequência da marcação com anticorpos CD16/CD32+ (PE), NOS2+ (APC), (esquerda A) e CD206+ (APC) (direita B) de camundongos adultos amamentados em mães infectadas (AI), nascidos de mães infectadas (MI), nascidos e amamentados em mães infectadas (MIAI) e nascidos e amamentados em mães não infectadas (CONTROLE), portadores do carcinoma de Ehrlich. Os resultados representam a média da frequência da marcação das células tumorais \pm erro padrão para cinco animais/grupo * $p < 0,05$ comparado com o grupo CONTROLE.

5.3 Avaliação dos macrófagos do tipo M1 com acúmulo lipídico em células tumorais

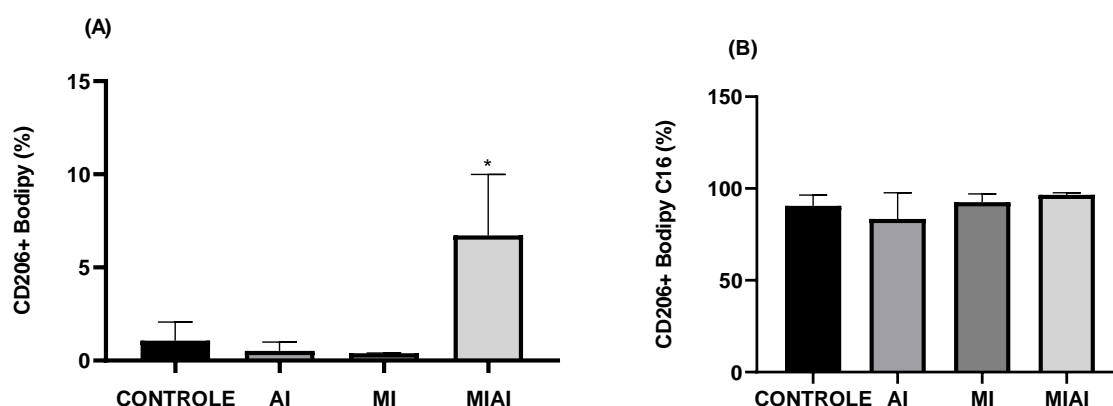
Os resultados demonstraram que a porcentagem de células marcadas com CD16/CD32+ NOS2+ associadas ao Bodipy apresentou diferença significativa nos grupos AI, MI e MIAI em relação ao Controle, sendo essa diminuição mais acentuada no grupo MI (Figura 8 A) (AI= 6%, MI= 0,6%, MIAI= 3,4%, CONTROLE= 11%). Enquanto, a porcentagem de células CD16/CD32+ NOS2+ associada ao Bodipy C16 nos grupos AI, MI e MIAI, não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparados ao grupo Controle (Figura 8 B) (AI= 98%, MI= 98%, MIAI= 99%, CONTROLE= 99%).



Figuras 8 – Células retiradas do líquido ascítico, expressando a frequência da marcação com anticorpos CD16/CD32+ (PE), NOS2+ (APC), Bodipy (FITC) (esquerda A) e marcação com anticorpos CD16/CD32+ (PE), NOS2+ (APC), Bodipy C16 (FITC) (direita B) de camundongos adultos amamentados em mães infectadas (AI), nascidos de mães infectadas (MI), nascidos e amamentados em mães infectadas (MIAI) e nascidos e amamentados em mães não infectadas (CONTROLE), portadores do Carcinoma de Ehrlich. Os resultados representam a média da frequência da tripla marcação das células tumorais \pm erro padrão para cinco animais/grupo * $p < 0,05$ comparado com o grupo CONTROLE. ** $p < 0,05$ comparado ao grupo MI.

5.4 Avaliação dos macrófagos do tipo M2 com acúmulo lipídico em células tumorais

Os resultados demonstraram que, a porcentagem de células marcadas com CD206+ associadas ao Bodipy, não possui diferença significativa nos grupos AI e MI quando comparados ao grupo Controle, no entanto, observa-se um aumento significativo no grupo dos descendentes nascidos e amamentados em mães infectadas (MIAI) (Figura 9 A) (AI= 0,5%, MI= 0,4%, MIAI= 6,7%, CONTROLE= 1,1%). Na porcentagem de células marcadas com CD206+ associadas ao Bodipy C16, não houve diferença significativa dos grupos AI, MI e MIAI quando foram comparados ao grupo Controle (Figura 9 B) (AI= 83%, MI= 92%, MIAI= 96%, CONTROLE= 90%).



Figuras 9 – Células retiradas do líquido ascítico, expressando a frequência da marcação com anticorpos CD206+ (APC) Bodipy (FITC) (A) e CD206+ (APC) Bodipy C16 (FITC) (B), de camundongos adultos amamentados em mães infectadas (AI), nascidos de mães infectadas (MI), nascidos e amamentados em mães infectadas (MIAI) e nascidos e amamentados em mães não infectadas (CONTROLE), portadores do Carcinoma de Ehrlich. Os resultados representam a média da frequência da dupla marcação das células tumorais \pm erro padrão para cinco animais/grupo * $p < 0,05$ comparado com o grupo CONTROLE.

5.5 Análise da frequência de MDSCs nos descendentes submetidos à implantação tumoral

Os resultados apresentados demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais AI, MI, e MIAI em relação à frequência das células CD11b+Ly6G Ly6C+ no líquido ascítico, em comparação ao grupo Controle (Figura 10) (AI= 86,3%, MI= 75,6%, MIAI= 81,6%, CONTROLE= 81,7%).

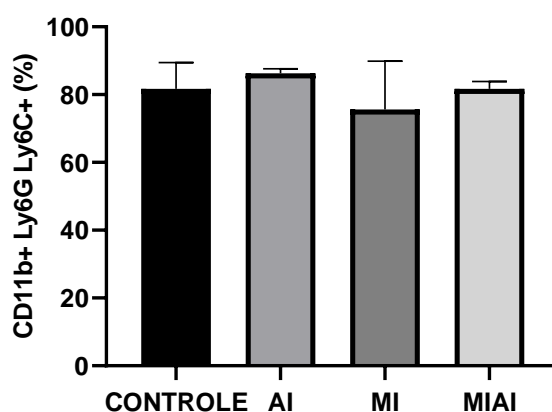


Figura 10 – Frequência de células MDSCs (CD11b+ Ly6G Ly6C+) em ascite de Ehrlich. (ex vivo) de camundongos adultos previamente amamentados (AI), nascidos (MI), ou nascidos e amamentados (MAI) em mães infectados com *S. mansoni*, nascidos e amamentados em mães não infectadas (CONTROLE). Os resultados representam a média da frequência da dupla marcação das células tumorais \pm erro padrão para cinco animais/grupo * $p < 0,05$ comparado com o grupo CONTROLE.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, foi avaliada a influência da gestação e amamentação por mães infectadas por *S. mansoni* em camundongos descendentes, com Carcinoma de Ehrlich, avaliando parâmetros imunológicos e metabólicos. Houve menor ganho de peso dos animais, apenas no grupo AI. Nestes animais, houve menor frequência de macrófagos M2, acompanhado de menor frequência de macrófagos M1 contendo lipídeos neutros. Embora a gestação não tenha alterado o peso corpóreo dos descendentes, diminuiu drasticamente macrófagos M1 contendo lipídeos neutros, mas sem alterar a frequência de macrófagos M2. A gestação, seguida de amamentação, também levou a diminuição dos macrófagos M1 contendo lipídeos neutros, porém com aumento de M2 contendo lipídeos neutros. Estes dados sugerem que o mecanismo para a proteção (menor ganho de peso) ligado a menor indução de M1 com lipídeos neutros (pro-inflamatórios) requer também diminuição de macrófagos M2 (supressivo), como observado nos animais amamentados por mães esquistossomóticas.

O ganho de peso no modelo ascítico de Ehrlich está relacionado não apenas ao desenvolvimento do tumor, mas também à retenção de fluido ascítico, uma vez que o tumor de Ehrlich desencadeia uma reação inflamatória local, que aumenta a permeabilidade vascular, resultando em edema intenso, migração celular e formação progressiva de fluido ascítico (FECCHIO et al., 1990). Esse fluido é fundamental para o crescimento do tumor, pois constitui uma fonte nutricional direta para as células tumorais (GUPTA et al., 2004). Nesse contexto, a redução de M1 Bodipy pode ter levado a uma menor liberação de citocinas pró-inflamatórias, e consequentemente a diminuição da permeabilidade endotelial que favorece a formação da ascite. O microambiente tumoral é rico em macrófagos ativados alternativamente (M2) que têm sido associados à angiogênese e ao crescimento tumoral (CARAS et al., 2011). Neste estudo, camundongos expostos à infecção materna exclusivamente durante a amamentação apresentaram menor frequência de macrófagos CD206+. De fato, o leite materno possui efeito dicotômico, com potencial tolerogênico ou estimulador (FIELD, 2005; BLEWETT et al., 2008). Assim, é possível que a amamentação por mães esquistossomóticas culmine em uma melhora da resposta imune frente às células tumorais nos descendentes. Demonstrando que a amamentação exerce papel imunomodulador importante na manutenção da ativação alternativa dos macrófagos

no microambiente tumoral (CAI et al., 2024). Então, a menor frequência de M2, células tipicamente associadas à secreção de IL-10, TGF- β e VEGF (GENTILE et al., 2015) sugere uma diminuição da imunossupressão e do suporte metabólico ao tumor (BASAK et al., 2023). Esses mecanismos podem, em conjunto com diminuição de M2, ter contribuído para o menor ganho de peso e proteção observados no grupo AI.

Nossos achados revelam que a exposição pré-natal e/ou a amamentação por mães infectadas ou não por *S. mansoni* não exerceu influência relevante sobre a ativação clássica dos macrófagos no microambiente tumoral, mantendo seu papel na resposta imune antitumoral. Os macrófagos M1 desempenham função crucial nesse contexto, por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico (KASHFI; KANNIKAL; NATH, 2021). Estudos demonstram que a reprogramação de macrófagos para o fenótipo M1 *in vitro* pode inibir o crescimento tumoral e prolongar a sobrevivência dos camundongos portadores de Carcinoma de Ehrlich ascítico (KALISH et al., 2015). No entanto, quando esses macrófagos foram avaliados quanto ao armazenamento de lipídeos neutros, observou-se redução de células nos grupos expostos à infecção materna nos grupos AI, MI e MIAI. Essa diminuição sugere comprometimento da capacidade metabólica dessas células, uma vez que os macrófagos M1 metabolicamente ativos dependem de reprogramação lipídica para manter a produção de mediadores inflamatórios (BATISTA-GONZALEZ et al., 2020; VASSILIOU; FARIAS-PEREIRA, 2023). Embora no modelo ascítico de Ehrlich, essa redução indique menor ativação pró-inflamatória e menor suporte metabólico ao tumor, resultando em efeito protetor, este fato não foi observado nestes descendentes, indicando o requerimento de outro mecanismo protetor, entre eles a diminuição de M2. Quanto à captação de ácidos graxos, verificou-se que a ativação lipídica permaneceu estável entre os diferentes grupos experimentais, demonstrando que a capacidade de absorção de lipídios pelos macrófagos se mantém preservada. Isso é relevante, uma vez que o metabolismo lipídico não atua apenas como uma via de abastecimento energético, mas também como um regulador funcional de processos imunológicos essenciais dos macrófagos (YAN; HORNG, 2020; VASSILIOU; FARIAS-PEREIRA, 2023).

A exposição materna combinada à infecção por *S. mansoni* durante gestação e amamentação parece impactar o metabolismo lipídico dos macrófagos M2 (CD206⁺) no microambiente tumoral, favorecendo um acúmulo de lipídios neutros sem alteração significativa na captação de ácidos graxos. Esse perfil está associado a funções anti-

inflamatórias e pró-tumorais, como a supressão da resposta imune e promoção da angiogênese (WANG et al., 2024). Esta condição sugere que o metabolismo intracelular desses macrófagos pode estar direcionado ao armazenamento em gotículas lipídicas, possivelmente em decorrência da ativação de receptores de transporte como o CD36 ou de proteínas ligadoras de ácidos graxos (FABPs), descritos como reguladores do metabolismo lipídico em células do sistema imune (WEI et al., 2025; PASCUAL; BENITAH, 2024). Em modelos de câncer de próstata, demonstrou-se que macrófagos infiltrados com acúmulo lipídico apresentam aumento na expressão de CD206, CD36 e PD-L1, refletindo um perfil funcional adaptado ao microambiente tumoral (MASETTI et al., 2021). Dessa forma, o acúmulo lipídico em macrófagos M2 está diretamente associado a um fenótipo imunossupressor, capaz de favorecer a evasão imune, a angiogênese e o crescimento tumoral (MARELLI et al., 2022).

Estudos indicam que células supressoras derivadas de mieloides podem ser moduladas por infecções helmínticas, influenciando a resposta imune do hospedeiro (STEVENSON; VALANPARAMBIL; TAM, 2022). Essas células representam uma população imatura e heterogênea de células do sistema imune inato, amplamente descritas por seu papel imunossupressor no contexto tumoral (Qi et al., 2024). No presente estudo, fatores relacionados à infecção materna durante a gestação ou à amamentação não foram suficientes para alterar significativamente a frequência das MDSCs na prole. A manutenção de frequência semelhante dessas células sugere que o microambiente tumoral não sofreu aumento da supressão imune mediada por MDSCs, a qual poderia favorecer ainda mais a progressão tumoral. Esse equilíbrio imunológico é fundamental, pois o aumento de MDSCs tem sido associado à promoção do crescimento tumoral e à resistência a terapias imunológicas (LI et al., 2021).

Então, os dados sugerem que a infecção por *S. mansoni* não alterou a frequência de MDSCs na prole, mas modula o metabolismo lipídico dos macrófagos M1 e M2, influenciando suas funções antitumoral e imunossupressora. Evidenciando a importância da programação imunometabólica materna no microambiente tumoral e contribuindo para compreensão de mecanismos de regulação imune, podendo auxiliar futuras estratégias de modulação terapêutica em câncer.

7 CONCLUSÃO

- A infecção materna por *S. mansoni* não exerceu efeito marcante sobre a progressão do Carcinoma de Ehrlich na prole, exceto nos descendentes previamente amamentados, que apresentaram menor ganho de peso.
- A infecção materna por *S. mansoni* não alterou significativamente a ativação dos macrófagos M1, embora tenha reduzido seu acúmulo lipídico, o que pode limitar o suporte metabólico e inflamatório ao tumor, representando um efeito protetor no microambiente tumoral.
- A amamentação por mães esquistossomóticas resultou em menor população de macrófagos M2, promovendo um microambiente tumoral menos favorável ao crescimento do tumor.
- A gestação combinada à amamentação em mães infectadas por *S. mansoni* favorece um perfil lipídico pró-tumoral em macrófagos M2, associado à imunossupressão.
- A infecção materna por *S. mansoni* durante gestação ou amamentação não alterou significativamente a frequência de MDSCs na prole, mantendo a regulação imunossupressora do microambiente tumoral. Assim, a progressão do tumor ocorreu independentemente de efeitos maternos sobre essas células.

REFERÊNCIAS

- ABATH, Frederico GC et al. Immunopathogenic mechanisms in schistosomiasis: what can be learnt from human studies? **Trends in parasitology**, v. 22, n. 2, p. 85- 91, 2006.
- ABD ELDAIM, Mabrouk Attia et al. Grape seeds proanthocyanidin extract ameliorates Ehrlich solid tumor induced renal tissue and DNA damage in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 115, p. 108908, 2019.
- ANTHONY, Robert M. et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 12, p. 975-987, 2007.
- ALFANO, Massimo et al. Macrophage polarization at the crossroad between HIV-1 infection and cancer development. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 33, n. 6, p. 1145-1152, 2013.
- AL-KHAMI, Amir A. et al. Exogenous lipid uptake induces metabolic and functional reprogramming of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. **Oncoimmunology**, v. 6, n. 10, p. e1344804, 2017.
- ATTALLAH, A.M.; ABBAS, A.T.; DESSOUKY, M.I.; et al. Susceptibility of neonate mice born to *Schistosoma mansoni*-infected and noninfected mothers to subsequent *S. mansoni* infection. **Parasitol. Res.** v. 99, p.137–145. 2006.
- BARRECA, Valeria et al. Metabolic labelling of a subpopulation of small extracellular vesicles using a fluorescent palmitic acid analogue. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 12, n. 12, p. 12392, 2023.
- BASAK, Udit et al. Tumor-associated macrophages: an effective player of the tumor microenvironment. **Frontiers in immunology**, v. 14, p. 1295257, 2023.
- BADER, Jackie E.; VOSS, Kelsey; RATHMELL, Jeffrey C. Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy. **Molecular cell**, v. 78, n. 6, p. 1019-1033, 2020.
- BATISTA-GONZALEZ, Ana et al. New insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2993, 2020.
- BATISTA, Kevin Schultz; SOUZA, Anáile Rodrigues de. Análise epidemiológica da esquistossomose em Rondônia, no período de 2014 a 2017. 2018.
- BLEWETT, H. J. H.; CICALO, M. C.; HOLLAND, C. D.; FIELD, C. J. The immunological components of human milk. **Advances in Food and Nutrition Research**, v. 54, p. 45-80, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: Acesso em: 03 fev. 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigilância da Esquistossomose Manson. Diretrizes técnicas. 4ª Edição. Brasília/ DF. 2014. Disponível em: Acesso em: 03 fev. 2024.

BARBOSA, Constança Simões; GOMES, Elaine Christine de Souza; OLIVEIRA, Emília Carolle Azevedo de. Manual prático para o diagnóstico e controle da esquistossomose. 4. ed. Recife: Instituto Aggeu Magalhães, 2024. 1 recurso online (125 p.): PDF. ISBN 978-65-88180-27-3 (online). Disponível em: <https://www.cpqam.fiocruz.br/uploads/Arquivos/7e1e82d1-be94-4763-a348fa2b0b0fba60.pdf>. Acesso em: 20 Jun. 2024.

BERGAMI-SANTOS, Patrícia C.; MARIANO, Mário; BARBUTO, José Alexandre M. Dual role of polymorphonuclear neutrophils on the growth of Ehrlich ascites tumor (EAT) in mice. **Life Sciences**, v. 75, n. 2, p. 245-255, 2004.

BRONTE, V. et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. **Nat. Commun.** 7, 12150 (2016).

BURKE, M. L. et al. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. **Parasite immunology**, v. 31, n. 4, p. 163-176, 2009.

CARAS, Iuliana et al. Influence of tumor cell culture supernatants on macrophage functional polarization: in vitro models of macrophage-tumor environment interaction. **Tumori Journal**, v. 97, n. 5, p. 647-654, 2011.

CAI, Xiaodan et al. Breast milk induces the differentiation of monocytes into macrophages, promoting human cytomegalovirus infection. **Journal of Virology**, v. 98, n. 9, p. e01177-24, 2024.

CASTOLDI, Angela et al. Triacylglycerol synthesis enhances macrophage inflammatory function. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 4107, 2020.

CHUAH, Candy et al. Cellular and chemokine-mediated regulation in schistosome-induced hepatic pathology. **Trends in parasitology**, v. 30, n. 3, p. 141-150, 2014.

CHOI, Junjeong et al. The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology. **Histology and histopathology**, v. 33, n. 2, p. 133-145, 2017.

COLLEY, D.G. et al. Infection-stimulated or perinatally initiated idiotype interactions can direct differential morbidity and mortality in schistosomiasis. **Microbes Infect.** v.1, n.7, p.517-524. 1999.

CHENG, Huiyan et al. Macrophage polarization in the development and progression of ovarian cancers: an overview. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 421, 2019.

CONDAMINE, Thomas et al. Regulation of tumor metastasis by myeloid-derived suppressor cells. **Annual review of medicine**, v. 66, p. 97, 2015.

DA SILVA, R. A. B. et al. M1 and M2 macrophages phenotypes modulation after stimuli with materials used in endodontic treatment. **Brazilian Dental Journal**, v. 32, n. 3, p. 32–43, maio 2021.

DENG, Lishuang et al. Macrophage polarization: an important candidate regulator for lung diseases. **Molecules**, v. 28, n. 5, p. 2379, 2023.

DE SOUZA, Isaias Sena Moraes et al. Atualização sobre a esquistossomose mansônica no Brasil: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, p. e11612541626-e11612541626, 2023.

DE SANTANA DUTRA, Aline Soares et al. Análise da Esquistossomose na Região Nordeste de 2020 a 2023: Diagnóstico, Terapêutica e Considerações Clínicas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 691-711, 2024.

DOS SANTOS CARVALHO, Omar; COELHO, Paulo Marcos Zech; LENZI, Henrique Leonel (Ed.). **Schistosoma mansoni & Esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2008.

EL TEMSAHI, M. M.; EL GOHARI, Samira H. The possibility of transplacental transmission of experimental schistosomiasis. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, v. 29, n. 2, p. 599-608, 1999.

ERRANTE, Paolo Ruggero. IMUNOVIGILÂNCIA E MECANISMOS DE EVASÃO TUMORAL. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 17, n. 46, p. 239-255, 2020.

FIELD, C.J. The Immunological Components of Human Milk and Their Effect on Immune Development in Infants. **J.Nutr.** 2005: 1-4.

FECCHIO, Denise et al. Studies on inflammatory response induced by Ehrlich tumor in mice peritoneal cavity. **Inflammation**, v. 14, p. 125-132, 1990.

FERREIRA, Julia Leite et al. Análise epidemiológica dos casos confirmados de esquistossomose mansoni na região nordeste entre os anos de 2017 e 2022. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, v. 17, n. 3, p. e5564-e5564, 2024.

FERREIRA, Raquel Aparecida et al. Epidemiologia da esquistossomose em dois municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 41, n. 2, p. 191-202, 2020.

FEITOSA, Ivan Brito et al. What are the immune responses during the growth of Ehrlich's tumor in ascitic and solid form?. **Life Sciences**, v. 264, p. 118578, 2021.

FRAJACOMO, Fernando Tadeu Trevisan et al. Solid Ehrlich carcinoma reproduces functional and biological characteristics of cancer cachexia. **Life Sciences**, v. 162, p. 47-53, 2016.

FREITAS, Jofre Jacob Da Silva; SILVA, Pedro Iuri Castro Da; DOMINGUES, Robson Jose De Souza. Manual de oncologia experimental: Tumor de Ehrlich um Modelo Experimental Centenario. 1 ed. Universidade do Estado do Para: Editora da Universidade do Estado do Para, p. 63, 2017.

FRIEDMAN, J.F.; MITAL, P.; KANZARIA, H.K. et.al. Schistosomiasis and pregnancy. **Trends Parasitol** v. 23, p.159-164. 2007.

FU, Xiao-Long et al. Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that correlates with gastric cancer progression. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 66, n. 12, p. 1597-1608, 2017.

GABRILOVICH, Dmitry I.; NAGARAJ, Srinivas. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. **Nature reviews immunology**, v. 9, n. 3, p. 162-174, 2009.

GABRILOVICH, D. I.; BRONTE, V.; CHEN, S. H.; et al. The terminology issue for myeloid derived suppressor cells. **Cancer Research**, v. 67, n. 1, p. 425-426, 2007.

GABRILOVICH, Dmitry I. Myeloid-derived suppressor cells. **Cancer immunology research**, v. 5, n. 1, p. 3-8, 2017.

GENTILE, Luciana Boffoni et al. Modulation of cytokines production by indomethacin acute dose during the evolution of Ehrlich Ascites tumor in mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, n. 1, p. 924028, 2015.

GUPTA, Malaya et al. Antitumor activity and antioxidant role of Bauhinia racemosa against Ehrlich ascites carcinoma in Swiss albino mice. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 25, p. 1070-1076, 2004.

GROTH, C. et al. Immunosuppression Mediated by Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) during Tumour Progression. **British journal of cancer**, v. 120, n. 1, p. 16–25, jan. 2019.

HAMS, Emily; AVIELLO, Gabriella; FALLON, Padraic G. The schistosoma granuloma: friend or foe?. **Frontiers in immunology**, v. 4, p. 89, 2013.

HANG, L.M.; BOROS, D.L.; WARREN, K.S. Induction of immunological hyporesponsiveness to granulomatous hypersensitivity in *Schistosoma mansoni* infection. **J. Infect. Dis.** v. 130, n. 5, p. 515-522. 1974.

HESSE, M. et al. Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines in vivo: granulomatous pathology is shaped by the pattern of l-arginine metabolism. **J. Immunol.**, v 167, n. 11, p. 6533-6544, 2001.

HOSSAIN, F. et al. Inhibition of Fatty Acid Oxidation Modulates Immunosuppressive Functions of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Enhances Cancer Therapies. **Cancer immunology research**, v. 3, n. 11, p. 1236–1247, nov. 2015.

HOLANDA, Gabriela Calixto Ribeiro de et al. Whey milk proteomics from *Schistosoma mansoni*-infected mice reveals proteins involved in immunomodulation of the offspring. **Parasitology Research**, v. 119, n. 5, p. 1607-1617, 2020.

HOLANDA, Gabriela Calixto Ribeiro de et al. Gestation and breastfeeding in schistosomotic mice differentially alters the expression of histone deacetylases (HDACs) in adult offspring. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e190366, 2019.

HUANG, Stanley Ching-Cheng et al. Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages. **Nature immunology**, v. 15, n. 9, p. 846-855, 2014.

INCA. Estatísticas de cancer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numerosdecancer>. Acesso em: 06 Mar. 2024.

INCA. O que é câncer? Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> Acesso em: 07 Mar. 2024.

INCA. Como surge o câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer> . Acesso em: 06 Mar. 2024.

ITO, Ayaka; SUGANAMI, Takayoshi. Lipid metabolism in myeloid cell function and chronic inflammatory diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1495853, 2025.

KALISH, Sergey V. et al. Macrophages reprogrammed in vitro towards the M1 phenotype and activated with LPS extend lifespan of mice with ehrlich ascites carcinoma. **Medical Science Monitor Basic Research**, v. 21, p. 226, 2015.

KASHFI, Khosrow; KANNIKAL, Jasmine; NATH, Niharika. Macrophage reprogramming and cancer therapeutics: role of iNOS-derived NO. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 3194, 2021.

KUMAR, V. et al. The Nature of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. **Trends in immunology**, v. 37, n. 3, p. 208–220, mar. 2016.

KRAUSGRUBER, Thomas et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. **Nature immunology**, v. 12, n. 3, p. 231-238, 2011.

KOYA, Abdulmalik Idris; IBRAHIM, Sherif A. Carcinogenesis. **StatPearls [Internet]**, 2024.

LAMBERTUCCI, José Roberto. Acute schistosomiasis mansoni: revisited and reconsidered. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, p. 422-435, 2010.

LANGSTON, P. Kent; SHIBATA, Munehiko; HORNG, Tiffany. **Metabolism supports macrophage activation**. *Frontiers in immunology*, v. 8, p. 61, 2017.

LAW, Andrew MK; VALDES-MORA, Fatima; GALLEGO-ORTEGA, David. Myeloid-derived suppressor cells as a therapeutic target for cancer. **Cells**, v. 9, n. 3, p. 561, 2020.

LENZI, Jane A. et al. Congenital and nursing effects on the evolution of *Schistosoma mansoni* infection in mice. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 82, p. 257-267, 1987.

LI, Kai et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 362, 2021.

LOKE, Y.M. Transmission of parasites across the placenta. **Adv.Parasitol.**, v. 21, p. 155-228, 1982.

MASETTI, Michela et al. Lipid-loaded tumor-associated macrophages sustain tumor growth and invasiveness in prostate cancer. **Journal of Experimental Medicine**, v. 219, n. 2, p. e20210564, 2021.

MANTOVANI, Alberto et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. **The Journal of pathology**, v. 229, n. 2, p. 176-185, 2013.

MARELLI, Giulia et al. Lipid-loaded macrophages as new therapeutic target in cancer. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 10, n. 7, p. e004584, 2022.

MARTINS, Fabiana Lopes et al. Fatores de risco e possíveis causas de esquistossomose. **Ver Saúde Foco**, v. 11, p. 396-444, 2019.

MESSMER, Michelle N. et al. Tumor-induced myeloid dysfunction and its implications for cancer immunotherapy. **Cancer immunology, immunotherapy**, v. 64, p. 1-13, 2015.

MOTALLEBNEZHAD, Morteza et al. The immunobiology of myeloid-derived suppressor cells in cancer. **Tumor Biology**, v. 37, p. 1387-1406, 2016.

MOSSER, David M.; EDWARDS, Justin P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. **Nature reviews immunology**, v. 8, n. 12, p. 958-969, 2008.

MPAIRWE, H.; TWEYONGYERE, R.; ELLIOTT, A. Pregnancy and helminth infections. **Parasite immunology**, v. 36, n. 8, p. 328-337, 2014.

MOLEHIN, Adebayo J. Current understanding of immunity against schistosomiasis: impact on vaccine and drug development. **Research and reports in tropical medicine**, v. 11, p. 119, 2020.

MOVAHEDI, Kiavash et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C (high) monocytes. **Cancer research**, v. 70, n. 14, p. 5728-5739, 2010.

MURRAY, Peter J. Macrophage polarization. **Annual review of physiology**, v. 79, n. 1, p. 541-566, 2017.

OLIVEIRA, Jânia Cristiane de Souza et al. Incidência e mortalidade pelos principais tipos de câncer no município de Cuiabá, Mato Grosso, entre os anos de 2008 e 2016. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 25, p. e220011, 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Carga global do câncer aumenta em meio a crescente necessidade de serviços. *Organização Pan-Americana da Saúde*, 1 fev. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-cancer-aumenta-em-meio-crescente-necessidade-servicos>. Acesso em: 6 Mai. 2024.

ORECCHIONI, Marco et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 1084, 2019.

O'NEILL, Luke AJ; PEARCE, Edward J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. **Journal of Experimental Medicine**, v. 213, n. 1, p. 15-23, 2016.

OLIVEIRA, Max Moura de et al. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 18, p. 146-157, 2015.

OSTRAND-ROSENBERG, Suzanne; FENSELAU, Catherine. Myeloid-derived suppressor cells: immune-suppressive cells that impair antitumor immunity and are

sculpted by their environment. **The Journal of Immunology**, v. 200, n. 2, p. 422-431, 2018.

PASCUAL, Gloria; BENITAH, Salvador Aznar. Lipids in the tumor microenvironment: immune modulation and metastasis. **Frontiers in Oncology**, v. 14, p. 1435480, 2024.

PATHRIA, Paulina; LOUIS, Tiani L.; VARNER, Judith A. Targeting tumor-associated macrophages in cancer. **Trends in immunology**, v. 40, n. 4, p. 310-327, 2019.

PEARCE, E.J., MACDONALD, A.S. The immunobiology of schistosomiasis. **Nature Reviews Immunology**, v.2, p.499-511. 2002.

POLLARD, Jeffrey W. Trophic macrophages in development and disease. **Nature reviews immunology**, v. 9, n. 4, p. 259-270, 2009.

QI, Yafeng et al. Targeted modulation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: implications for cancer therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 180, p. 117590, 2024.

QIAN, Bin-Zhi; POLLARD, Jeffrey W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. **Cell**, v. 141, n. 1, p. 39-51, 2010.

QIU, Bo; SIMON, M. Celeste. BODIPY 493/503 staining of neutral lipid droplets for microscopy and quantification by flow cytometry. **Bio-protocol**, v. 6, n. 17, p. e1912-e1912, 2017.

RADULSKI, Débora Rasec et al. Features and applications of Ehrlich tumor model in cancer studies: a literature review. **Translational Breast Cancer Research**, v. 4, 2023.

ROSAS-BALLINA, Mauricio et al. Classical activation of macrophages leads to lipid droplet formation without de novo fatty acid synthesis. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 131, 2020.

RUMBLEY, Catherine A. et al. The schistosome granuloma: characterization of lymphocyte migration, activation, and cytokine production. **The Journal of Immunology**, v. 161, n. 8, p. 4129-4137, 1998.

SANTOS, Israel Gomes de Amorim et al. Aspects related to positivity for schistosomiasis: a cross-sectional study in a low prevalence area in Alagoas, Brazil, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020520, 2021.

SAITO RDF, Lana MVG, Medrano RF, Chammas R. Fundamentos de oncologia molecular. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2016.

SALAWU, O.T.; ODAIBO, A.B. Schistosomiasis among pregnant women in rural communities in Nigeria. **Int. J. Gynaecol. Obstet.** v.122, p.1-4. 2013.

SANTOS, P.A. et al Maternal schistosomiasis alters costimulatory molecules expression. In antigen-presenting cells from adult offspring mice. **Exp. parasitol.** v 141, p 62-67, 2014.

SANTOS, P.A. et al. Influence of maternal schistosomiasis on the immunity of adult offspring mice. **Parasitol. res.** v. 107, n. 1, p. 95-102, 2010.

STEVENSON, Mary M.; VALANPARAMBIL, Rajesh M.; TAM, Mifong. Myeloid-derived suppressor cells: the expanding world of helminth modulation of the immune system. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 874308, 2022.

SCHLECKER, E. et al. Tumor-Infiltrating Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Mediate CCR5-Dependent Recruitment of Regulatory T Cells Favoring Tumor Growth. **Journal of immunology**, v. 189, n. 12, p. 5602–5611, 15 dez. 2012.

SEWELL, Diane et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. **International Immunology**, v. 15, n. 1, p. 59-69, 2003.

SEGURA, Juan A.; BARBERO, Laura G.; MÁRQUEZ, Javier. Ehrlich ascites tumour unbalances splenic cell populations and reduces responsiveness of T cells to Staphylococcus aureus enterotoxin B stimulation. **Immunology letters**, v. 74, n. 2, p. 111-115, 2000.

SICA, Antonio et al. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. **The Journal of clinical investigation**, v. 122, n. 3, p. 787-795, 2012.

SILVA, Fabiana Leticia da et al. Suckling by Schistosoma mansoni-infected mothers restored IgG2a and TGF- β production, but not IL-6 and delayed-type hypersensitivity in IL-12/IL-23-deficient mice. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021.

SOLITO, S. et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1319, n. 1, p. 47–65, 2014.

SOUZA, F.P.C., VITORINO, R.R.; COSTA, A.P. et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Rev. Bras. Clin. Med. São Paulo**, v. 9, p.300-7. 2011.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

SOUZA, Felipe Pereira Carlos de et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 4, p.

300-7, 2011.

SOUZA, Felipe Pereira Carlos de et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 4, p. 300-7, 2011.

STOCKINGER, Brigitta; KASSIOTIS, George; BOURGEOIS, Christine. CD4 T-cell memory. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2004. p. 295-303.

SREEJIT, Gopalkrishna et al. Origins and diversity of macrophages in health and disease. **Clinical & Translational Immunology**, v. 9, n. 12, p. e1222, 2020.

TANG, Chun-lian et al. Role of regulatory T cells in Schistosoma-mediated protection against type 1 diabetes. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 491, p. 110434, 2019.

TAYLOR, Justin J.; MOHRS, Markus; PEARCE, Edward J. Regulatory T cell responses develop in parallel to Th responses and control the magnitude and phenotype of the Th effector population. **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 10, p. 5839-5847, 2006.

VASSILIOU, Evros; FARIAS-PEREIRA, Renalison. Impact of lipid metabolism on macrophage polarization: implications for inflammation and tumor immunity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 15, p. 12032, 2023.

VEGLIA, Filippo; SANSEVIERO, Emilio; GABRILOVICH, Dmitry I. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 8, p. 485-498, 2021.

WANG, Shujing et al. Targeting M2-like tumor-associated macrophages is a potential therapeutic approach to overcome antitumor drug resistance. **NPJ precision oncology**, v. 8, n. 1, p. 31, 2024.

WEI, Guohao et al. Polarization of Tumor Cells and Tumor-Associated Macrophages: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. **MedComm**, v. 6, n. 9, p. e70372, 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Schistosomiasis. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 20 Mai. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 26 Mai. 2024.

WILLIAMS, Carly Bess; YEH, Elizabeth S.; SOLOFF, Adam C. Tumor-associated macrophages: unwitting accomplices in breast cancer malignancy. **NPJ breast cancer**, v. 2, n. 1, p. 1-12, 2016.

WILLINGHAM, A. L. et al. Congenital transmission of *Schistosoma japonicum* in pigs. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 60, n. 2, p. 311-312, 1999.

WILSON, M. S. et al. Immunopathology of schistosomiasis. **Immunol and Cell Biol.**, v. 85, n. 2, p. 148-154, 2007.

XU, J. et al. *Schistosoma japonicum* infection induces macrophage polarization. **J. Biom. Res.** v.28, n.4, p-299-308, 2014.

YAN, Jiawei; HORNG, Tiffany. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. **Trends in cell biology**, v. 30, n. 12, p. 979-989, 2020.

YAN, Hannah H. et al. Gr-1+ CD11b+ Myeloid Cells Tip the Balance of Immune Protection to Tumor Promotion in the Premetastatic Lung Myeloid Suppressor Cells Regulate the Lung Environment. **Cancer research**, v. 70, n. 15, p. 6139-6149, 2010.

YANG, Li; Zhang, Yi. Macrófagos associados a tumores: da pesquisa básica à aplicação clínica. **Journal of hematology & oncology**, v. 10, n. 1, pág. 1-12, 2017.

YOSHINA, Sawako et al. Identification of a novel ADAMTS9/GON-1 function for protein transport from the ER to the Golgi. **Molecular biology of the cell**, v. 23, n. 9, p. 1728-1741, 2012.

YOUN, J.-I. et al. Epigenetic Silencing of Retinoblastoma Gene Regulates Pathologic Differentiation of Myeloid Cells in Cancer. **Nature immunology**, v. 14, n. 3, p. 211–220, mar. 2013.

YU, Weina et al. Contradictory roles of lipid metabolism in immune response within the tumor microenvironment. **Journal of hematology & oncology**, v. 14, n. 1, p. 187, 2021.

ZACCONE, Paola et al. Schistosoma mansoni antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. **European journal of immunology**, v. 33, n. 5, p. 1439-1449, 2003.

ZHENG, B. et al. T Lymphocyte-mediated liver immunopathology of schistosomiasis. **Front Immunol.** 2020; 11: 61 [em linha]. 2020.

ANEXO A - PARECER DA COMISSÃO ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA/IAM)




COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA/IAM)

Certificado de Aprovação

Certificamos que o projeto intitulado “EFEITO DA GESTAÇÃO E AMAMENTAÇÃO EM MÃES ESQUISTOSSOMÓTICAS NA EXPRESSÃO DE MARCADORES E ATIVAÇÃO DE MACRÓFAGOS EM CAMUNDONGOS DESCENDENTES COM CARCINOMA DE EHRlich” protocolado sob nº **188/2023** pela pesquisadora **Virgínia Maria Barros de Lorena**, está de acordo com a Lei 11.794/2008 do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, e todos os protocolos experimentais foram aprovados pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) do Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz (CEUA/IAM). Na presente versão, este projeto está licenciado e tem **validade até 07 de abril de 2026** com a finalidade de **pesquisa científica**. É responsabilidade da coordenadora do projeto notificar à CEUA sobre acidentes ou intercorrências com os animais, bem como a necessidade de quaisquer alterações em relação ao projeto. A coordenadora concorda que nenhuma dessas mudanças serão implementadas antes de serem aprovadas pela CEUA/IAM.

Quantitativo de Animais Aprovados								
Animal	Espécie e linhagem	Quant. (total)	Sexo			Idade	Peso	Origem
			♂	♀	Ambos			
Camundongo heterogênico	Swiss webster	159	54	105	159	30 dias	17-20g	Biotério-IAM
Descendentes dos animais acima citados	Swiss webster	696	278	418	696	Recém-nascidos	17-20g	Biotério-IAM
Total		855						

Recife, 29 de maio de 2023

Documento assinado digitalmente
 **CARLOS RALPH BATISTA LINS**
 Data: 31/05/2023 16:18:33-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Carlos Ralph Batista Lins
 Vice-Coordenador CEUA/IAM