



# MODELOS EXPERIMENTAIS

## NA PESQUISA

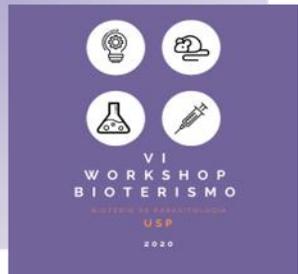


Raquel Hoffmann Panatieri

MSc. PhD

Consultora Científica



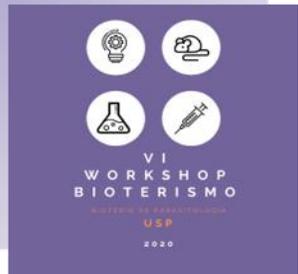


# PESQUISA EXPERIMENTAL

 Auxiliam a compreensão de fenômenos naturais

 Ciência biomédica

- Fisiologia
- Etiopatogenia de doenças
- Farmacodinâmica
- Farmacocinética



# PESQUISA EXPERIMENTAL



Materializar, por meio de representação, fenômenos que serão estudados.

-  Precisão adequada
-  Comprovação prévia
-  Limitações existentes
-  Modelo X Realidade



# PESQUISA EXPERIMENTAL



## Características importantes

-  Proximidade com modelo humano
-  Baixa variabilidade de resultados
-  Uniformidade estatística
-  Reprodutibilidade dos resultados



# PESQUISA EXPERIMENTAL



## Características importantes



Permitir a avaliação de fenômenos biológicos

- Naturais
- Induzidos



Comparáveis aos fenômenos humanos

# MODELOS EM PESQUISA



HAMSTER



CAMUNDONGO



PRIMATAS  
NÃO HUMANOS



PORCOS



COELHOS



CÃES



RATO



ZEBRAFISH



COBAIA



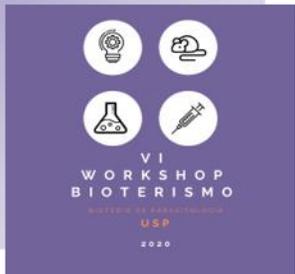
*C. elegans*



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE VIÇOSA  
USP  
2020

# CAMUNDONGO





# CAMUNDONGOS

 Décadas de criação e cruzamentos

 Modelos características específicas

- Anatomia
- Fisiologia

 Modelo mais utilizado



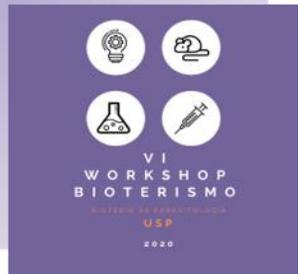
# CAMUNDONGOS

 Fácil manuseio e manutenção

 Baixo custo

 Ciclo de vida curto

- Teratologia
- Gerontologia



# CAMUNDONGOS



Estudos genéticos



Homologia – 70 % a 90 %

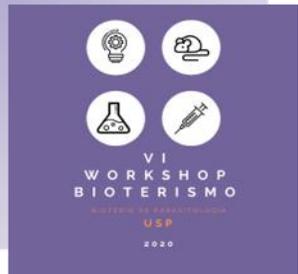


DNA codificador



Animais suscetíveis a doenças específicas

- Vírus
- Tumores



# CAMUNDONGOS



Imunologia



Linhagens Inbred caracterizadas

- Estudos de histocompatibilidade
- Transplantes



Prêmio Nobel – George Snell



Biologia do MHC II



Metodologia de retrocruzamento



Ferramenta estudo mapeamento genético



# CAMUNDONGOS

-  Toxicológicos
-  Carcinogênicos
-  Grande número de animais
-  Diabetes
-  Obesidade
-  Doenças renais
-  Doenças autoimunes

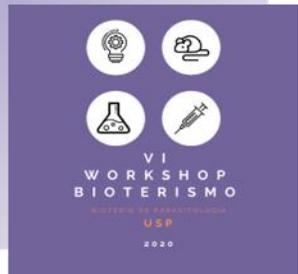


# CAMUNDONGOS



[www.jax.org](http://www.jax.org)





# CAMUNDONGOS

-  Nanismo
-  Defeitos esqueléticos
-  Defeitos de visão
-  Defeitos de audição
-  Anemia
-  Desordens metabólicas
-  Desordens neuromusculares
-  Desordens imunológicas



# CAMUNDONGOS



Milhares de colônias e linhagens disponíveis

- Inbred
- Outbred
- Híbridos
- Knockout
- Knockin
- Transgênicos
- Mutantes



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
USP  
2020

# RATO



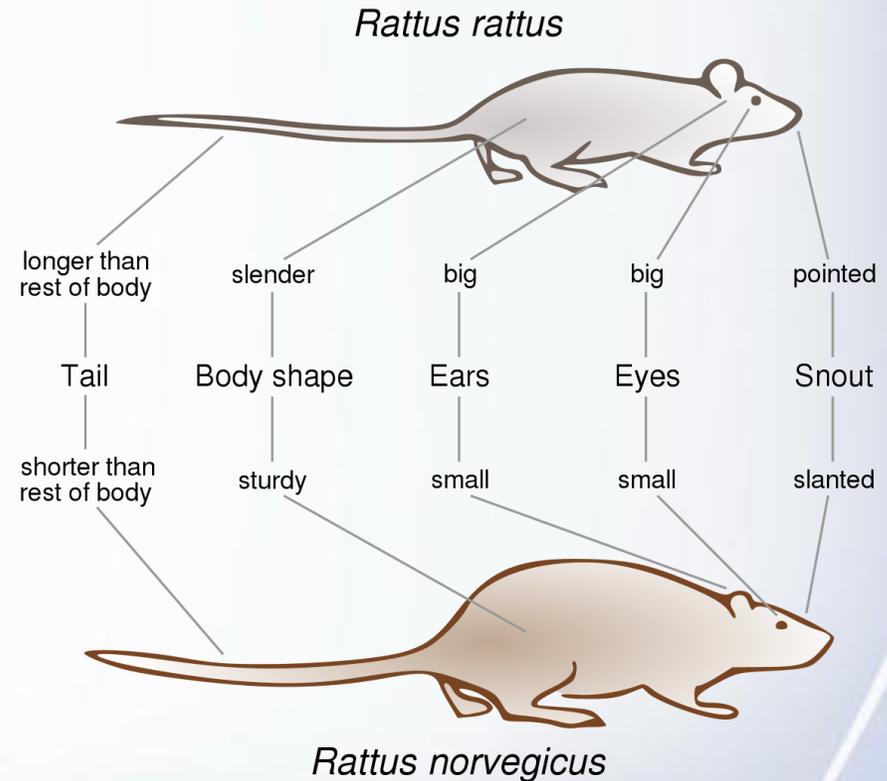
# RATOS

🏆 Melhor modelo funcionalmente caracterizado

🏆 Rato de laboratório

🏆 *Rattus norvegicus* domesticado

- Nariz arredondado
- Olhos e orelhas pequenas
- Corpo grosso e pesado
- Cauda – comprimento do corpo





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# RATOS

-  Domesticado para pesquisa
-  Referência de 1828
-  Estudos genéticos – 1877 a 1885
-  Cor da pelagem
-  1909 – colônias criação estabelecidas





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# RATOS



Instituto Wistar



Pesquisas para padronização modelos



Crescimento e desenvolvimento – Sistema Nervoso



Linhagens endogâmicas



Fornecimento para outros laboratórios



Rato ‘wistar’ – pelagem branca





# RATOS

-  Microcirurgias
-  Cardiovasculares
-  Metabólicas – Diabetes
-  Renais
-  Distúrbios neurológicos



# RATOS

-  Transplantes de órgãos
-  Autoimunes
-  Farmacocinética
-  Farmacodinâmica
-  Segurança farmacológica



# RATOS

-  Fecundidade
-  Fertilidade
-  Aspectos comportamentais da mesma
-  Compostos teratogênicos



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS  
USP  
2020

# COBAIA





# COBAIA



## Porquinho-da-índia



-  Século XVIII
-  Antoine Lavoisier - Fisiologia Respiratória
-  Louis Pasteur
-  Robert Koch
-  Ferdinand Cohn



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# COBAIA

- 1960 – declínio na utilização
- Surgimento de camundongos e ratos OGM
- Procedimentos *in vitro*





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# COBAIA



Nutrição



Farmacologia



Fisiologia



Imunologia



Radiologia



Gerontologia

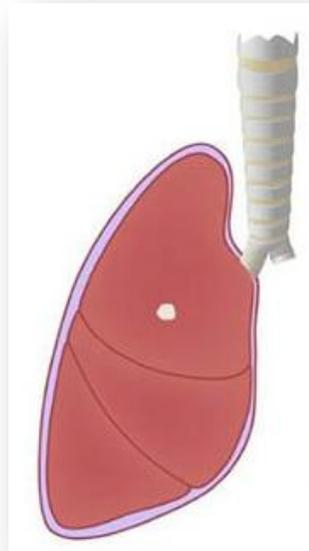


Análises clínicas

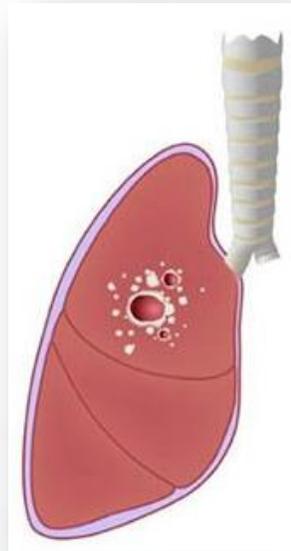


# COBAIA

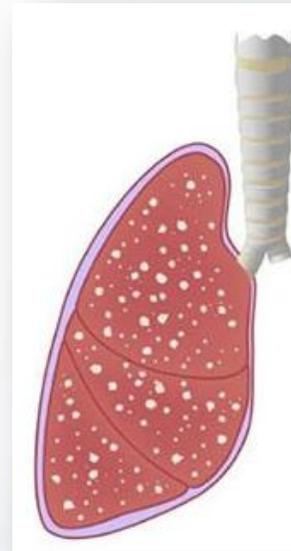
- Obtenção de complemento
- Reação de Wassermann
- Diagnóstico clínico e isolamento de *M. tuberculosis*



**Inicial**



**Progressão  
Tuberculosa Ativa  
Cavitação**



**Múltiplas Cavitações  
Erosão Brônquica**



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# COBAIA

**Table 1.** Bacteria studied in the guinea pig

---

<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Bacteroides gingivalis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Brucella abortus</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Pseudomonas keratitis</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Rickettsia mooseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Legionella micdadei</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Leptospira interrogans</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenza</i>	<i>Treponema pallidum</i>

---

**Hickey et al.  
Comp Med . 2008 Aug;58(4):324-40.**



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# COELHO





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# COELHOS



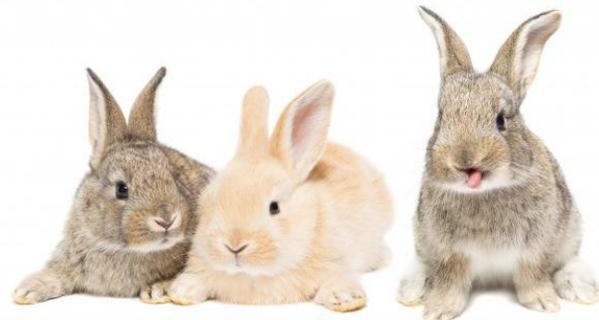
- ④ Louis Pasteur – 1881
- ④ Vacina contra raiva
- ④ Estrutura, função e regulação de expressão – Ig
- ④ Tamanho intermediário
- ④ Coleta substancial de amostras teciduais



# COELHOS



-  Aterosclerose
-  Imunidade intestinal
-  Reprodução
-  Lúpus eritematoso
-  Artrite





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# COELHOS



Câncer



Alzheimer



Sífilis



Tuberculose



HPV



HIV





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PORCOS





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PORCOS

- 📍 Grécia antiga
- 📍 Erasístrato de Chio - Século IV/ III a.c.
- 📍 Galeno de Pergamo - Século II/ III d.c.
- 📍 Sangue, veias, artérias e nervos
- 📍 De Humani Corporis Fabrica – 1540
- 📍 Andreas Versalius





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PORCOS



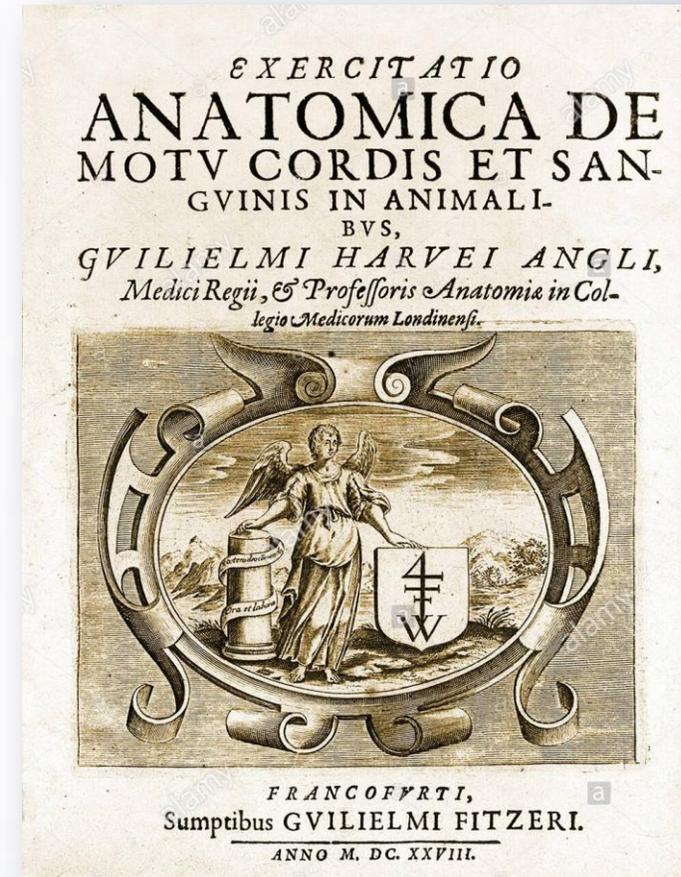
Século XVII



William Harvey



Mecanismos da circulação sanguínea





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PORCOS

- ⚡ Manejo e alojamento difíceis
- ⚡ Grande porte
- ⚡ Peso elevado e conversão alimentar
- ⚡ Pesquisas de fase aguda
- ⚡ Curta duração





# PORCOS

- 🚀 Década de 40 – início de seleção genética
- 🚀 Década de 70 – aumento no número de publicações
- 🚀 Década de 80 – Animais transgênicos
- 🚀 Seleção e modificação de características
- 🚀 Genoma mais similar ao humano (rato)





# PORCOS

- Similaridade humana – genética, fisiologia e anatomia
- Medicina – Técnicas e instrumentos cirúrgicos
  - Cirurgia cardiovascular
  - Endoscopia
  - Lavagem bronco-alveolar



# PORCOS

-  **Imunologia**
-  **Maior similaridade ao humano (camundongo)**
-  **Humano SCID**
-  **Transplantes de órgãos**
-  **Vacinas**



# PORCOS



## Infecções sistêmicas

- *Staphylococcus aureus* (osteomielite, pneumonia, sepsis)
- Pseudorabies virus (PrV)
- Swine fever virus (CSFV)
- *Bordetella pertussis*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Viroses causadas por Influenza – epidemiologia e evolução
- H1N1, H1N2, H3N2



# PORCOS

## Infecções trato digestivo

- *Cryptosporidium parvum*
- *Helicobacter pylori*
- Hepatite E (HEV)
- Norovirus
- Rotavirus



# PORCOS



## Neurociências

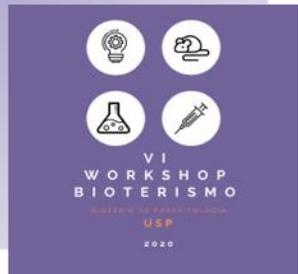
- *Neisseria meningitidis*
- Nipah virus (NiV) - encefalites
- Sepse meningocócica



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
USP  
2020

# HAMSTER





# HAMSTER



Década 1970



Terceira espécie

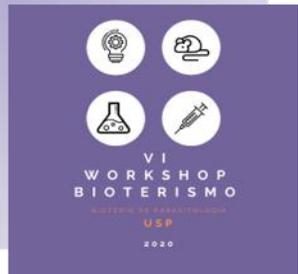


Hamster sírio



Modelos experimentais:

- Doenças humanas
- Comportamento
- Cronobiologia



# HAMSTER



Imunologia



Bolsas gutorais – Implante e crescimento de tumores



Linhagem BIO 14.6

- Mutação genética
- Sistema muscular
- Modelo de cardiomiopatias, arritmias e distrofias



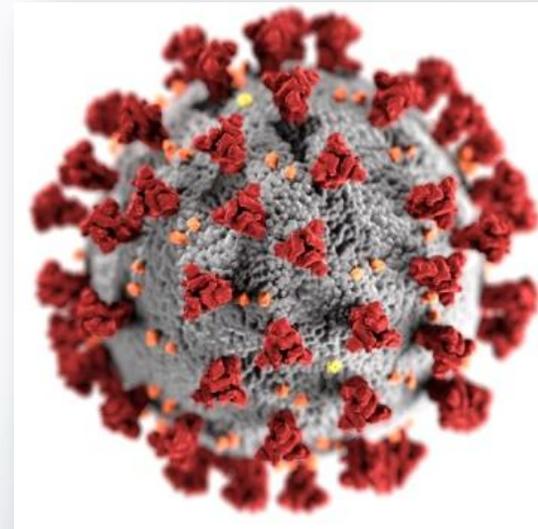
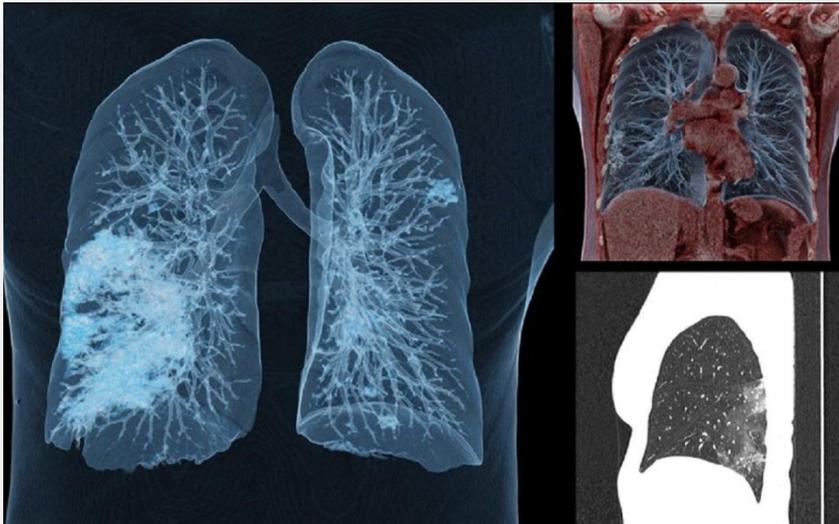
VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# HAMSTER



## SARS-COV2

- Patogenicidade
- Imunopatologia
- Transmissão





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# HAMSTER

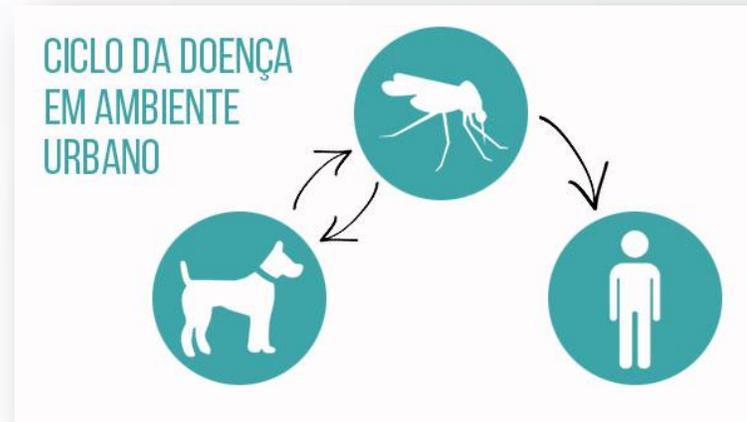


Introdução como modelo de pesquisa



Leishmania visceral – mimetiza infecção natural

- Órgãos afetados
- Lesões
- Curso de infecção



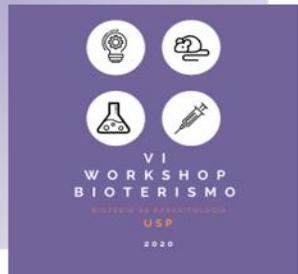


# HAMSTER



## Hantavírus

- Síndrome pulmonar
- Período de incubação
- Patofisiologia
- Sintomas clínicos – falta de ar proeminente



# HAMSTER



## Odontologia

- Oclusão dos molares
- Semelhante humanos
- Indução de lesões sem fraturar (ratos)



## Fisiologia Respiratória



## Teratologia – curta gestação



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PRIMATAS NÃO HUMANOS





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PRIMATAS NÃO HUMANOS



Custo mais elevado



Difíceis de manipular



Questões éticas



Não utilizados na primeira linha de testes



Estreita relação filogenética



Comportamento



Bioquímica



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PRIMATAS NÃO HUMANOS



Selvagens x Nascidos cativoiro



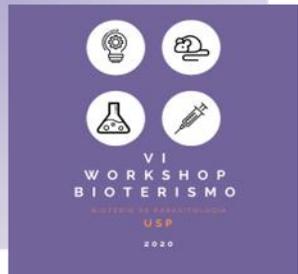
Origem



Idade



Histórico de doenças



# PRIMATAS NÃO HUMANOS

-  IPSC – Interagency Primate Steering Committee
-  “National Primate Plan”
-  Quando não for possível a obtenção de resultados similares, empregando outras espécies zoológicas
-  O primata proposto precisa ser a espécie mais apropriada ao estudo
-  O menor possível e que possa garantir resultados confiáveis
-  Não serão eutanasiados a menos que seja imprescindível a pesquisa
-  Planejamento para aproveitamento máximo dos tecidos

# PRIMATAS NÃO HUMANOS

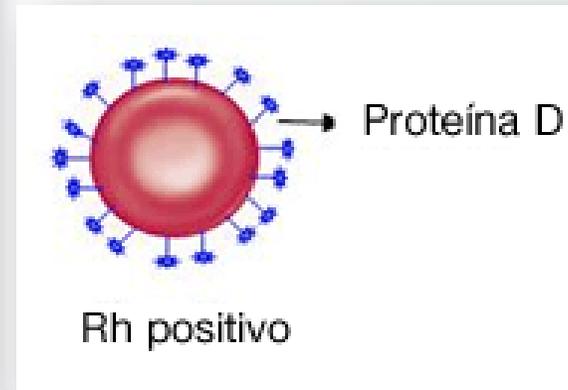
 1940 – Terceiro sistema de grupos sanguíneos



Karl Landsteiner



*Macaca mulatta*  
'Rhesus'





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PRIMATAS NÃO HUMANOS



Malária



Câncer



Bacteriologia



Reprodução



Filariose



Anatomia



*Aotus azarai infulatus*

'Macaco da Noite'



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PRIMATAS NÃO HUMANOS



Leishmaniose



Sarampo



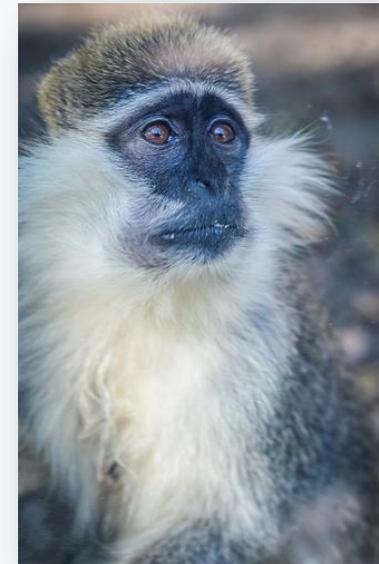
Hepatopatia



Arboviroses



Filariose



*Chlorocebus aethiops*

*'Macaco Verde'*



# PRIMATAS NÃO HUMANOS



Toxicidade



Bacteriologia



Filariose



Reprodução



*Callithrix jacchus*  
'Sagui do Nordeste'



*Callithrix penicillata*  
'Mico Estrela'



# PRIMATAS NÃO HUMANOS



Transplante



Bacteriologia



Tripnozomíase



Filariose



*Alouatta caraya*

‘Macaco guariba’



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# PRIMATAS NÃO HUMANOS



Malária



Bacteriologia



Reprodução



Filariose



*Saimiri sciureus*



*Saimiri ustus*

'Macaco de Cheiro'



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
USP  
2020

# ZEBRAFISH

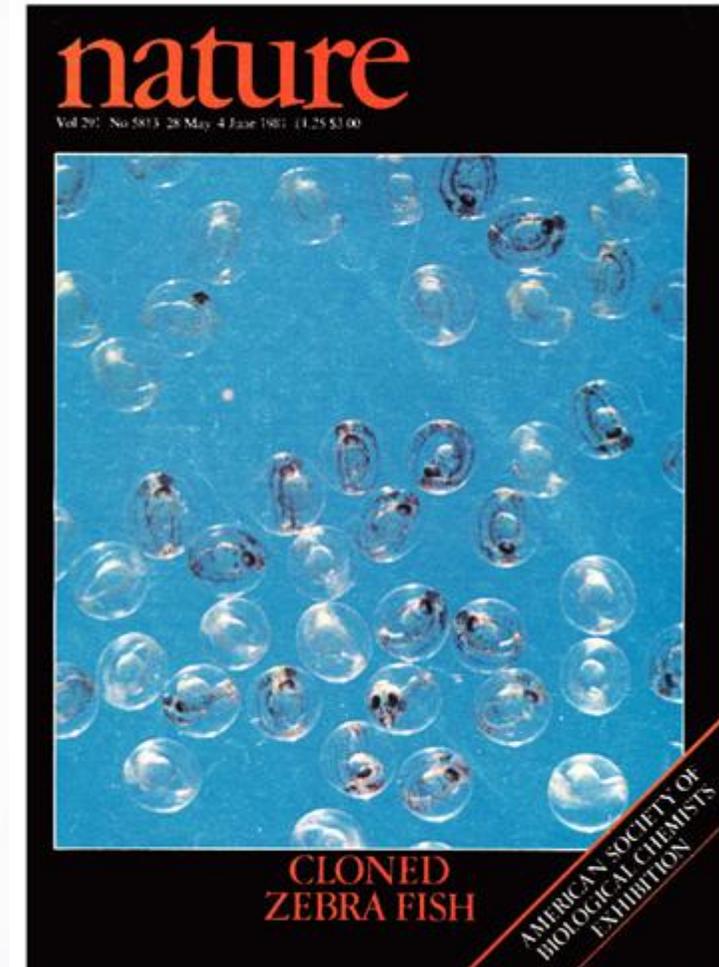




VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
USP  
2020

# ZEBRAFISH

-  Índia, Bangladesh, Nepal
-  Pesquisa - Década de 1960
-  Nature – 1981
-  Aceitação do modelo consolidado
-  Ocupando posição de destaque



Nature Reviews | Genetics



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# ZEBRAFISH



Alta reprodutividade



Embriões transparentes

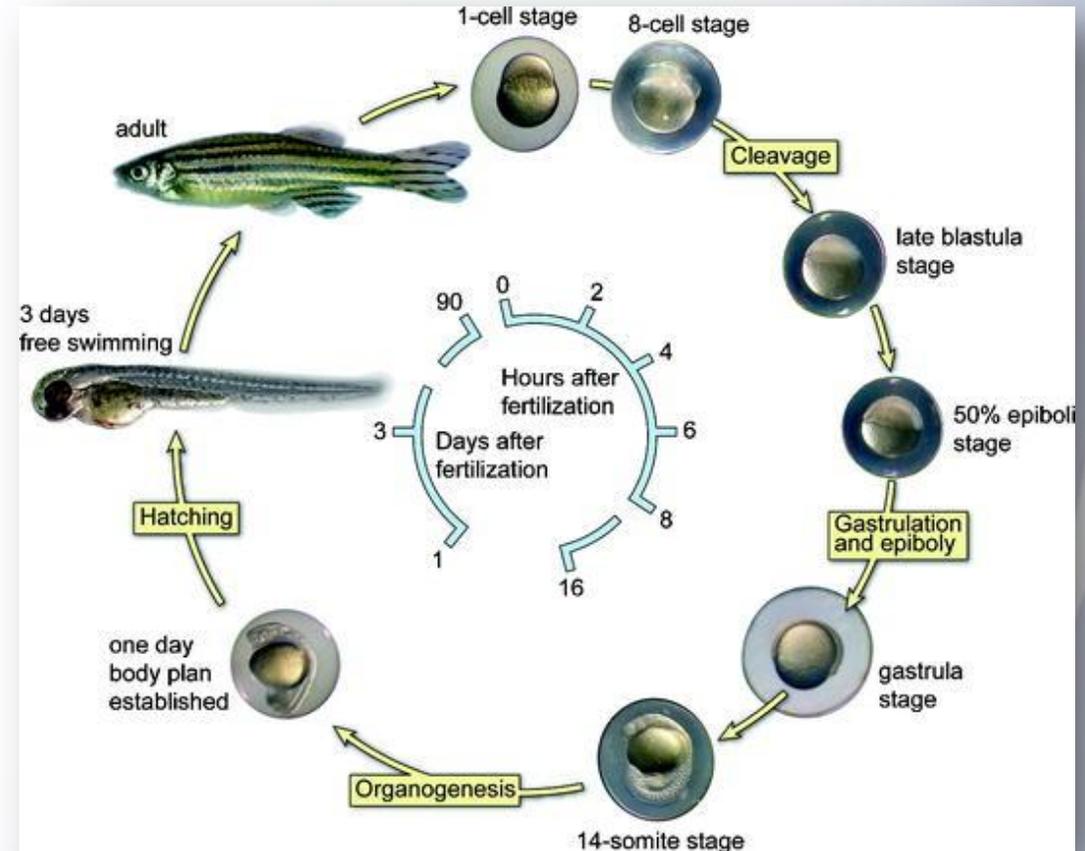


Pequeno porte



Rápido desenvolvimento

- Ovo ➡ larva (48 a 72 hs)
- Adulto (3 meses)



# ZEBRAFISH



Experimentação – todos os estágios



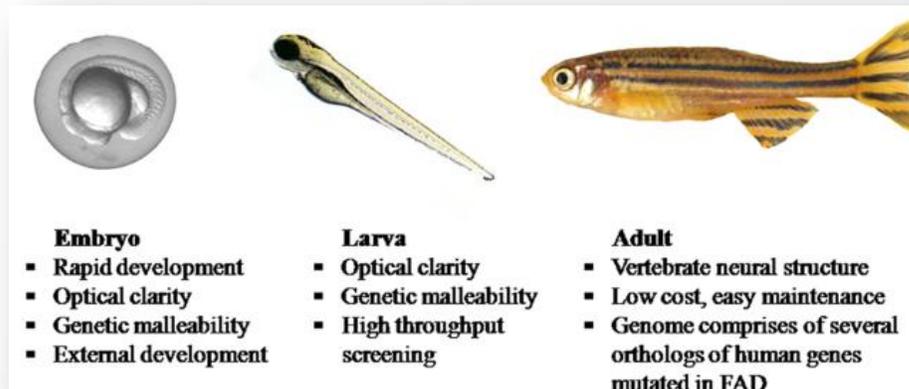
Administração – Imersão, Oral, I.M., I.V., I.P.



Genoma 70 % similaridade (26 mil genes)



Fácil manipulação





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
USP  
2020

# ZEBRAFISH



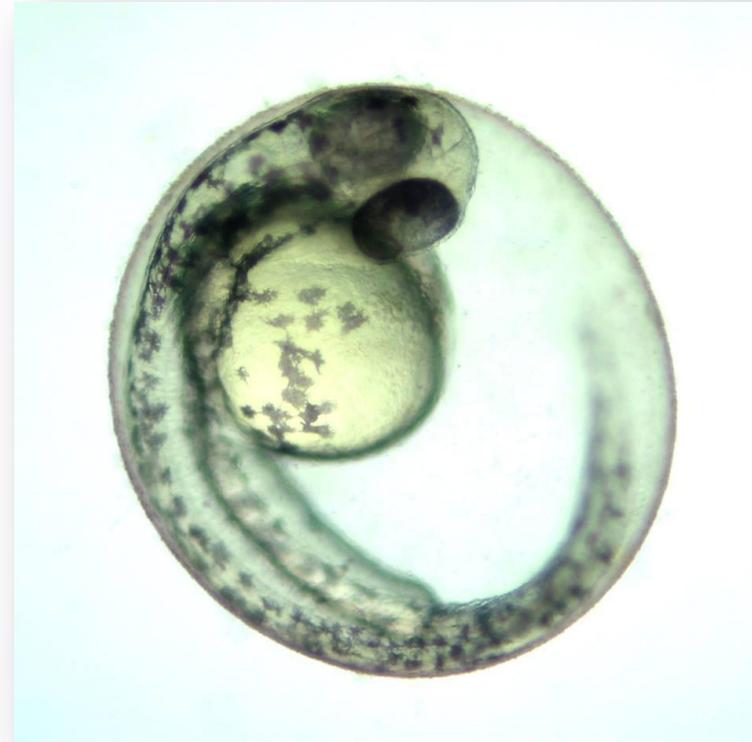
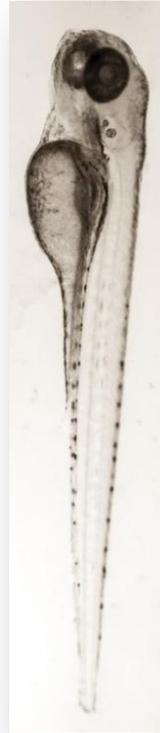
Toxicologia



Comportamental



Genético





VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
USP  
2020

# ZEBRAFISH



Oncologia



Hepatotoxicidade



Regeneração tecidual



Farmacogenética



Neurofarmacologia



Doenças hematopoiéticas



Doenças cardiovasculares



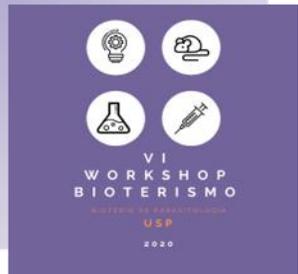
Doenças metabólicas



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SÃO CARLOS  
USP  
2020

# *C. elegans*





# *Caenorhabditis elegans*



- Nematódeo de vida livre
- Manutenção de baixo custo
- Similaridade fisiológica mamíferos
- Prêmio Nobel
  - 2002 – Desenvolvimento e morte celular
  - 2006 – Descoberta do RNAi
  - 2008 – Descoberta e desenvolvimento da GFP

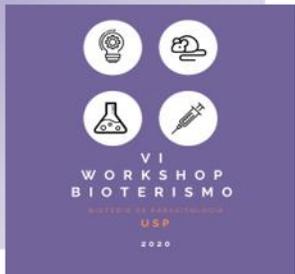


# *Caenorhabditis elegans*



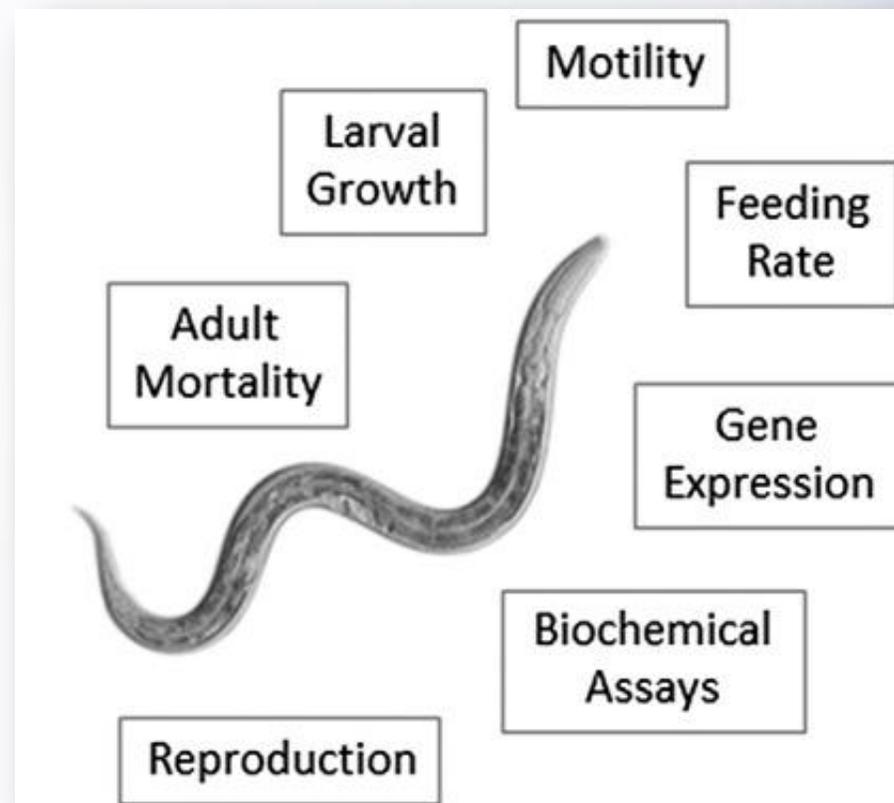
-  Neurofisiologia
-  Morfologia de nervos e neurotransmissores
-  Estudos sobre doenças sistema nervoso
-  Mal de Parkinson, epiléticos, Alzheimer e de pacientes de moléstias congêneres



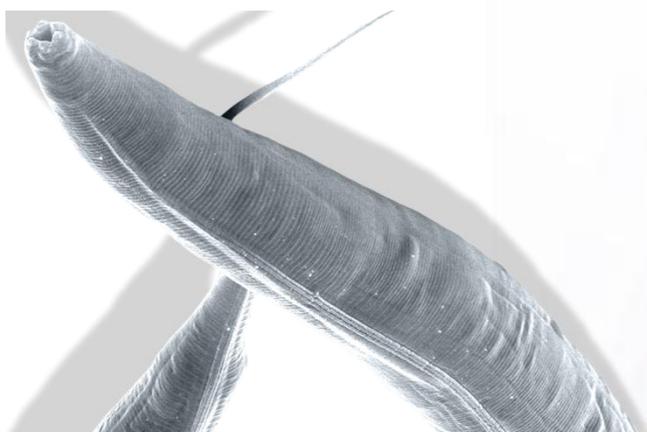


# *Caenorhabditis elegans*

- 🚩 Toxicidade
- 🚩 *in vivo* – Todo animal
- 🚩 *in vitro* – Cultura celular
- 🚩 Resultados LD50 comparáveis
- 🚩 Camundongos



Hunt et al.  
J. Appl Toxicol 2017 Jan; 37(1): 50–59.





# *Caenorhabditis elegans*



- Imunologia
- Estudos em imunidade inata
- Não possuem células imunes com capacidade migratória
- Nem capacidade adaptativa
  
- Outras: Obesidade, Envelhecimento



Research for life.™



**FALE CONOSCO:** ALBR INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA  
Rodovia Monte Mor x Capivari, Km 17,5 - Sproesser  
Monte Mor/SP CEP: 13.190-000 Caixa Postal: 137

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

 (19) 3879-2037 | 3879-2777

 /empresa.alesco

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



VI  
WORKSHOP  
BIOTERISMO

UNIVERSIDAD DE CALABALANZON

USP

2020