

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR**

**Papel de peptídeos bioativos presentes no veneno de
Lonomia obliqua sobre a angiogênese.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular do Centro de Biotecnologia da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

**Aluna Alessandra Selinger Magnusson
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Lazzaron Lamers**

Porto Alegre, 14 Dezembro de 2016.

Instituições e fontes financeiras

Esta dissertação foi desenvolvida no Núcleo de Pesquisa Básica em Odontologia, situado na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo projeto (CAPES-MEC) – Edital Toxinologia (Processo: 23038.006277/2011-85).

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a UFRGS, ou seja, a todas as pessoas que a tornam uma instituição de prestígio. Em particular aos “mestres” que através de paciência e didática proporcionaram-me um pouco de conhecimento. Em destaque as aulas do Prof. Guido e Charley, ambos são capazes de cativar e assim levar o aluno ao conhecimento.

A Sílvia e Luciano, da secretária do PPGBCM, exemplos de dedicação, carinho e competência. Sem vocês a jornada seria mais árdua. Muito obrigada por tudo.

Ao meu Orientador, Marcelo Lamers, pela oportunidade além de ter continuado a acreditar nos resultados, mesmo quando eu não mais os via. Ao grupo LAMOC pelas discussões, críticas e aprendizado ao fundo de muitas risadas, obrigada a todos.

Ao Pedro, meu colega da Patologia, por ter assumido muitas broncas enquanto realizava alguma das etapas do mestrado.

A minha tia-mãe Marlene por ser apoiadora em todas as etapas pelas quais trilhei até aqui. A tia Bete e George por me mostrarem através de exemplos que o estudo transcende as dificuldades.

A tia Cecília e as Vós Lúcia e Venância presentes nos meus pensamentos e iluminando meus caminhos.

Aos meus pais, Luiz e Marli, que até hoje me transmitem os conhecimentos mais sábios. Por apoiarem-me sempre nas minhas escolhas incondicionalmente. Se hoje consigo voar mais alto é por que sei que vocês estão sempre presentes nas minhas aterrisagens. As minhas irmãs, Luciana e Sara, pelo amor e carinho em todos os momentos.

A Andréa, Natália e Rebeca pelos momentos de apoio altamente intelectualizados ao estilo escandinavo. Prost!!!

Ao Álvaro, meu companheiro e colaborador, pelas aulas de citometria, um dos namoros mais lucrativos em prol a ciência. Obrigado por estar ao meu lado. Você cruzou o meu caminho com pontualidade britânica.

A Silvia que trilhou essa jornada comigo, não pensávamos que seria tão difícil estudar e trabalhar concomitantemente. Mas finalmente chegamos ao fim.

Agradeço a todos os sorrisos e bons corações que cruzaram meu caminho, como sou uma pessoa de muita sorte, pois tive muitos.

Alessandra Magnusson

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUÇÃO	11
1.1 ANIMAIS VENENOSOS	11
1.1.1 Propriedades biológicas dos venenos.....	12
1.2. CASCATA DE COAGULAÇÃO	18
1.3 LONOMIA OBLIQUA.....	25
1.4 ESTRUTURA DOS VASOS SANGUÍNEOS	32
1.5 ANGIOGÊNESE	34
1.5.1 Efeitos dos venenos sobre a angiogênese	38
2 HIPÓTESE.....	40
3 OBJETIVO.....	40
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
4 ARTIGO CIENTÍFICO	41
5. ANEXO II. AUTORIZAÇÃO DO USO DAS IMAGENS NA DISSERTAÇÃO.....	42
6. REFERÊNCIAS:.....	44
7. CURRICULUM VITAE RESUMIDO	66

Lista de Abreviaturas

ADP	Adenosina difosfato
ANG-1	Angiopietina-1
CAM	Moléculas de adesão celular
CID ou CIVD	Coagulação intravascular disseminada
DAG	Diacilglicerol
ECA I	Enzima de conversora da angiotensina I
EGH7	Fator de crescimento epidermal domínio 7
EP	Células epiteliais
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblastos
Fosfatidilserino	Fosfolípide plaquetário
FVW	Fator de Von Willebrand
GPIb-IX-V	Glicoproteína Ib-IX-V
GPIIb/ IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
GPVI	Glicoproteína VI
H	Hemócitos
HIF-1 α	Fator indutor de hipóxia alfa 1
HMWK	Cininogênio de alto peso molecular
HPAEC	Human Pulmonary Artery Endothelial Cells
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell
IP3	Inositol trifosfato
LOBE	<i>Lonomia obliqua</i> bristle extract / Extrato de espículas da <i>Lonomia obliqua</i>
Lopap	Protease ativadora da protrombina do <i>Lonomia obliqua</i>
Losac	Ativador de fator X do veneno do <i>Lonomia obliqua</i>
MEC	Matriz extracelular
MMP	Metaloproteinases de matriz
N-caderina	Caderina neuronal
NO	Óxido nítrico
PDGF-B	Fator de crescimento derivado de plaquetas-B
PHD-2	Domínio 2 da prolil hidroxilase
PIP2	Fosfatidilinositol 3´4´ difosfato
PKC	Proteína cinase C

PLA ₂ s	Fosfolipase PA ₂ A
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SP	Espículas
SVMP	Metaloproteases de veneno de serpente
TGF- β	Fator de crescimento transformante β
TIMP	Inibidores teciduais de metaloprotease
t-PA	Ativador tecidual de plasminogênio
VE	Endotélio vascular
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
WHO	World Health Organization

Lista de Figuras

FIGURA 1. INCIDÊNCIA ANUAL DE ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS POR 100.000 HABITANTES NO BRASIL, 2001-2012	12
FIGURA 2. CASCATA DE COAGULAÇÃO CLÁSSICA.	20
FIGURA 3 ESTIMULAÇÃO PLAQUETÁRIA.....	21
FIGURA 4. PROTEÍNA C / PROTEÍNA S.....	22
FIGURA 5. FIBRINÓLISE.	23
FIGURA 6. CONVERSÃO DO FIBRINOGENIO EM FIBRINA E FIBRINÓLISE	24
FIGURA 7. <i>LONOMIA OBLIQUA</i>	25
FIGURA 8. INCIDÊNCIA DE ACIDENTES COM <i>LONOMIA SP.</i> POR 100.000 HABITANTES, NAS RESPECTIVAS COORDENADORIAS REGIONAIS DE SAÚDE, REGISTRADOS PELO CIT/RS.1997 A 2005.....	26
FIGURA 9. VISTA DORSAL DO TEGUMENTO DE <i>LONOMIA OBLIQUA</i> SOB MICROSCÓPIO ELETRÔNICO DE VARREDURA.	27
FIGURA 10. ESTRUTURA ANATÔMICA DE UM SCOLUS.	28
FIGURA 11. CORTE TRANSVERSAL DE UM SCOLUS.....	29
FIGURA 12. MÚLTIPLAS FUNÇÕES DE JUNÇÕES ADERENTES EM CÉLULAS ENDOTELIAIS	33
FIGURA 13. PROCESSO DE ANGIOGÊNESE.....	36

Lista de Tabelas

TABELA 1. EXEMPLOS DE GRUPOS DE PROTEÍNAS E PEPTÍDEOS PRESENTES EM VENENO DE SERPENTES DE IMPORTÂNCIA CIENTÍFICA E CLÍNICA.....	15
TABELA 2. ESTRUTURA OU SEQUÊNCIA DE AMINOÁCIDO DE DROGAS DERIVADAS DE COMPONENTES DE VENENOS DE SERPENTES NO MERCADO OU PRODUTOS EM FASE DE TESTE CLÍNICO	17
TABELA 3. FATORES DE COAGULAÇÃO E OUTROS COMPONENTES.	19
TABELA 4. INCIDÊNCIA E MORTALIDADE REGIONAL (POR 100.000 HABITANTES) DE ACIDENTES POR LAGARTAS	26
TABELA 5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO NOS ACIDENTES POR <i>LONOMIA</i> DE IMPORTÂNCIA TOXICOLÓGICA. ADAPTADO DA SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ.	30
TABELA 6. TOXINAS DE <i>LONOMIA OBLIQUA</i> ENVOLVIDAS NO ENVENENAMENTO.....	31
TABELA 7. INTERAÇÕES FUNCIONAIS DA VE-CADERINA E JUNÇÕES ADERENTES.	33
TABELA 8. ATIVADORES E INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE.	37

Resumo

A lagarta da espécie *Lonomia obliqua* é medicamente importante, cujo veneno, presente nas espículas, causa uma síndrome hemorrágica caracterizada por equimoses, alterações da coagulação, dentre outros sintomas. Isto sugere a presença de peptídeos bioativos com potencial farmacêutico, devido à capacidade de modular o comportamento das células endoteliais. O objetivo deste estudo é analisar os potenciais efeitos do veneno de *Lonomia obliqua* na angiogênese. Uma linhagem celular endotelial (HUVEC) foi exposta a diferentes concentrações do extrato de espículas da *Lonomia obliqua* (*Lonomia obliqua* Bristle extract - LOBE) 5 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL e 50 µg/mL. Empregando citometria de fluxo, observou-se que nenhuma das doses afetou o ciclo celular, viabilidade ou apoptose das células endoteliais após 24h de exposição. Os esferóides das células HUVEC foram plaqueados numa matriz 3D de colágeno e observou-se que LOBE (10 µg/mL, 20 µg/mL e 50 µg/mL) induz um aumento na migração celular, consistente com o processo de angiogênese. A análise da dinâmica da VE-caderina indica que a exposição imediata a LOBE (10 µg/mL) induz um desprendimento da junção célula-célula, o que corrobora com a hemorragia observada nas vítimas de envenenamento. Através de espectrometria de massa, observou-se que LOBE possui vários potenciais peptídeos bioativos. Grupos destes peptídeos foram isolados por fracionamento com metanol a partir do veneno bruto. Os peptídeos presentes, em cada uma das 10 frações, foram caracterizados por espectrometria de massa e foram analisados os efeitos de cada fração sobre a angiogênese. Os resultados sugerem que alguns dos efeitos do envenenamento por *Lonomia obliqua* são devidos à presença de peptídeos bioativos que modulam o comportamento das células endoteliais.

Palvaras Chaves: VE-caderina; adesão celular; hemorragia; lectinas; serino protease e proteínas hipotéticas.

Abstract

The caterpillar of the species *Lonomia obliqua* is medically important, whose venom present in the bristles leads to an hemorrhagic syndrome characterized by ecchymosis, coagulation disorders and others symptoms. This suggests the presence of bioactive peptides with pharmaceutical potencial due to the ability to modulate the behavior of endothelial cells. The aim of this study is to analyze the potential effects of *Lonomia obliqua* venom on angiogenesis. An endothelial cell line (HUVEC) was exposed to different concentrations (5 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL and 50 µg/mL) of *Lonomia obliqua* bristle extract (LOBE). Using flow cytometry, it was observed that none of the doses affected endothelial cell cycle, cell viability or apoptosis after 24h of exposition. Spheroids of HUVEC cells were plated in a 3D-collagen matrix and it was observed that LOBE (10 µg/mL, 20 µg/mL and 50 µg/mL) induced an increase on cell migration consistent with the angiogenesis process. Analysis of VE-cadherin dynamics indicates that the immediate exposition to LOBE (10 µg/mL) induced a loosening of cell-cell junction, which corroborates with the hemorrhage observed in the victims. By mass spectroscopy, it was observed that LOBE possesses several potentially bioactive peptides. Groups of these peptides were isolated by a methanol-based fractioning of the crude venom. The peptides present in each of the 10 fractions were characterized by mass spectroscopy and it was analyzed the effects of each fraction on angiogenesis. The results suggest that some of the effects of *Lonomia obliqua* envenomation are due to the presence of bioactive peptides that modulate the behavior of endothelial cells.

Keywords: VE-cadherin; cell adhesion; hemorrhage; lectins; serine protease and hypothetical proteins.

1. Introdução

1.1 Animais venenosos

Animais venenosos são aqueles animais capazes de produzir peçonha ou secreções venenosas. Pertencem a diversas classes incluindo milhares de espécies de serpentes, aranhas, sapos, lagartas e escorpiões, entre outros. Distribuídos amplamente no mundo, são causadores de acidentes em seres humanos principalmente em regiões tropicais e subtropicais, onde a abundância de espécies é maior (Reis *et al.*, 1999; Williams *et al.*, 2010; Chippaux, 2015). A Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization* – WHO) incluiu o envenenamento por picada de serpente na lista de doenças tropicais negligenciadas, observando que é necessário uma nova abordagem para esta doença (Gutiérrez *et al.*, 2013).

As picadas de serpentes podem ser consideradas uma doença comum e frequente no meio ocupacional e ambiental, especialmente em áreas rurais de países tropicais em desenvolvimento como no Brasil (Figura 1) (Chippaux, 2015). Adicionalmente, observa-se uma grande incidência de acidentes com outros animais como escorpiões e aranhas, evidenciando a necessidade de políticas públicas de prevenção e de tratamento da sintomatologia dos casos. Nos últimos 10 anos foram registrados no Brasil cerca de 100 mil acidentes por animais peçonhentos, dentre serpentes, aranhas, escorpiões, lagartas, abelhas e outros animais em menor proporção (Sinan, 2016).

O Ministério da Saúde adquire antivenenos de quatro produtores nacionais (Instituto Butantan, Instituto Vital Brazil, Fundação Ezequiel Dias e Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos). Os antivenenos são distribuídos nos Estados, a distribuição é realizada através das considerações das notificações registradas de acidentes por animais peçonhentos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Quando utilizado de forma adequada, os antivenenos são a forma mais eficaz de neutralização da peçonha do animal causador do acidente. Para tanto, as políticas públicas de distribuição e disponibilização dos antivenenos em quantidade suficiente em centros de fácil distribuição possibilita a redução do tempo decorrente entre o acidente e a administração do antiveneno (Sinan, 2016).

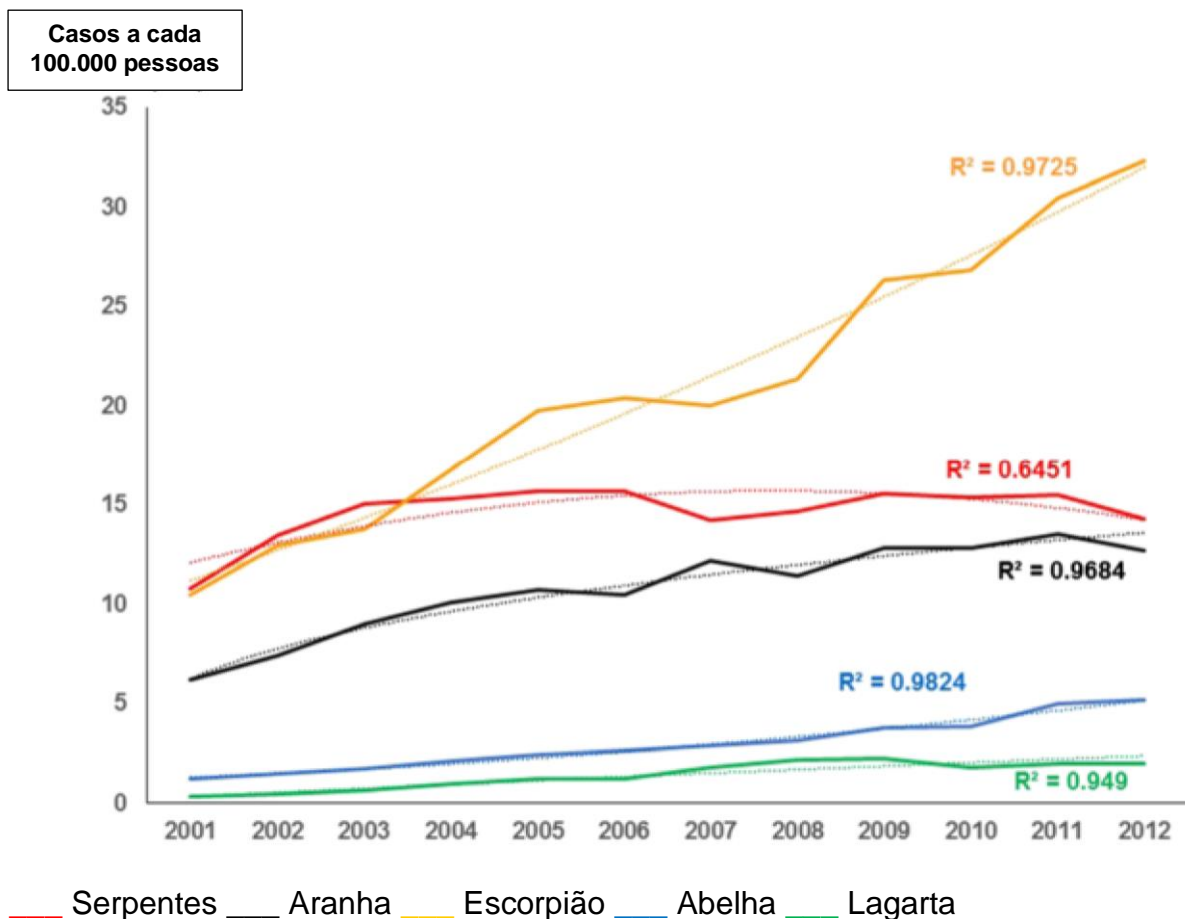


Figura 1. Incidência anual de acidentes por animais peçonhentos por 100.000 habitantes no Brasil, 2001-2012. Adaptado de Chippaux, 2015.

1.1.1 Propriedades biológicas dos venenos.

Venenos de animais são misturas únicas e complexas de moléculas bioativas cujas características físico-químicas e propriedades biológicas resultaram do processo evolutivo das espécies, dotando tais indivíduos de eficientes mecanismos de proteção para defesa e alimentação. As toxinas animais são capazes de interagir com enzimas, receptores e canais iônicos, provocando a desestabilização de sistemas fisiológicos essenciais à sobrevivência das vítimas ou presas (Calvete, 2009). Os componentes da maioria dos venenos apresentam efeitos nefrotóxicos, citotóxico, miotóxico e muitas atividades enzimáticas diferentes. Entretanto, componentes isolados dos venenos podem apresentar potencial terapêutico com atividade antitumoral, antimicrobiano, anticoagulante, e analgésico (Tabelas 1 e 2) (Warrell, 2010; Chan *et al.*, 2016).

Dentre as famílias de proteínas que compõem os venenos, as proteases são as mais estudadas. A literatura específica atribui a este grupo de enzimas grande

parte dos efeitos patológicos locais e sistêmicos dos venenos, uma vez que, tanto a hemorragia como a necrose são causadas por degradação proteolítica de componentes da membrana basal envolvidos na manutenção da integridade estrutural do tecido. A hemorragia é um dos efeitos biológicos observado nos envenenamentos. De fato, alguns venenos são hemorrágicos e afetam a hemostasia de diferentes maneiras, como inibindo a agregação plaquetária ou modulando diretamente fatores da coagulação (Matsui *et al.*, 2000; Clemetson *et al.*, 2007; Fox and Serrano, 2009).

Com o advento da análise estrutural das proteínas e do refinamento das metodologias de isolamento de peptídeos, uma fonte rica de moléculas bioativas pode ser caracterizada quanto as suas atividades farmacológicas. Isso não só ajuda a compreender as implicações das interações com proteínas de origem humana, mas também pode levar ao desenvolvimento de drogas eficazes dirigidas a determinados distúrbios celulares e moleculares encontradas em diferentes patologias, com especial ênfase àquelas relacionadas com alterações vasculares (Koh *et al.*, 2006; Vyas *et al.*, 2013).

Componentes de venenos de serpentes têm servido de base para a descoberta de novas drogas. O captopril, por exemplo, apresenta um grupo sulfidrílico contendo análogo da prolina derivado do veneno de *Bothrops jararaca*, uma serpente da América do Sul. Ele é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I (ECA I) que impede a angiotensina I de ser convertida em angiotensina II. Com a ausência da angiotensina II não há vasoconstrição periférica, o que diminui a resistência vascular periférica e promove uma diminuição da pressão arterial. É utilizado para o tratamento de hipertensão e de alguns tipos de insuficiência cardíaca congestiva. Foi a primeira droga derivada de veneno a obter a aprovação do FDA (Food and Drug Administration) em 1981 (Smith and Vane, 2003; Koh and Kini, 2012).

Tirofibana é um fármaco antiplaquetário que também é conhecida como um inibidor de glicoproteína IIb/IIIa, a qual pertence ao grupo das integrinas, sendo encontrada em plaqueta e funciona como um receptor para o fibrinogênio durante a ativação plaquetária. A droga é um peptidomimético de uma proteína encontrado no veneno da serpente *Echis carinatus* que obteve a aprovação da FDA em 1998. Um outro fármaco antiplaquetário, a eptifibatida, foi introduzido quase simultaneamente no mercado com a tirofibana, em 1998. É também um inibidor da glicoproteína

IIb/IIIa, porém trata-se de um heptapeptídeo cíclico sintético que imita a ação da desintegrina encontrada no veneno da cascável pigmeu, *Sistrurus miliarius barbouri* (Hashemzadeh *et al.*, 2008; King *et al.*, 2016).

A Ximelagatrana é um derivado de veneno de serpente que é empregado como anticoagulante oral, por atuar como um antagonista da vitamina K e consequentemente, inibe a conversão de trombina em fibrinogênio. No entanto, devido à indução de lesão hepática grave, o fabricante anunciou a sua retirada do mercado em 2006, apesar de ter sido aprovado e distribuído em alguns países europeus e sul-americanos (Andersen, 2004; Infarmedia, 2006; Yoshida *et al.*, 2006).

O Ancrodo é uma enzima desfibrinante derivada a partir do veneno da jararaca da Malásia, *Agkistrodon rhodostoma*. Ele apresenta atividade anticoagulante ao reduzir os níveis de fibrinogênio do sangue. Ancrodo é utilizado para decompor os coágulos de sangue durante o tratamento de acidente vascular cerebral, porém os resultados de ensaios clínicos são inconsistentes e abaixo do ideal (Liu *et al.*, 2011). O Ancrodo ainda não foi aprovado ou comercializado em nenhum país, mas continua sendo investigado como um tratamento para acidente vascular cerebral em ensaios clínicos em todo o mundo como, por exemplo, um ensaio clínico de fase III para o tratamento intravenoso de acidente vascular cerebral isquêmico agudo (Levy *et al.*, 2009; Nielsen, 2016).

Dendroaspis-NP é um peptídeo natriurético quimérico com 15 aminoácidos. Na região C-terminal, esse peptídeo natriurético é fundido com um peptídeo natriurético tipo-C humano para gerar uma nova molécula. Encontrado no veneno da serpente mamba verde oriental, *Dendroaspis angusticeps*. O Dendroaspis-NP ativa as formas A e B dos receptores de peptídeos natriuréticos provocando vasodilatação e inibindo a agregação de plaquetas e a cascata de coagulação. Pode ser usado no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Johns *et al.*, 2007; Mckie *et al.*, 2010) sendo que vários ensaios clínicos avaliaram a segurança, eficácia e farmacodinâmica dessa droga em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (Lee *et al.*, 2009; Rose, 2010; Zakeri and Burnett, 2011).

As neurotoxinas α -cobrotoxina e α -cobratoxina foram isoladas a partir do veneno de *Naja nivea* e *Naja kaouthia*, respectivamente. Ambas são utilizadas no controle da dor (Gong *et al.*, 2015) mas, no entanto, não houve melhorias

significativas em pacientes com adrenomielopatia (Mundy *et al.*, 2003). Uma formulação de composto analgésico combinando cobrotoxina, cloridrato de tramadol, e ibuprofeno foi avaliada quanto à eficácia clínica no tratamento da dor oncológica grave. Os resultados são satisfatórios, mas o nível de tolerância precisa de mais investigações (Xu *et al.*, 2006). Além disso, alguns estudos indicam o uso dessas moléculas como um possível tratamento para câncer de pulmão e esclerose múltipla (Reid, 2007; Alama *et al.*, 2011).

Adicionalmente, há um grande número de peptídeos de veneno bioativos (Tabelas 1 e 2) que foram isolados e representam uma fonte enorme e ainda não descrita de novos procedimentos terapêuticos (Kaas and Craik, 2015).

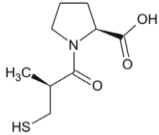
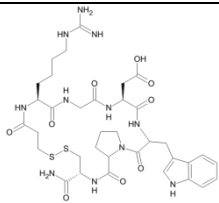
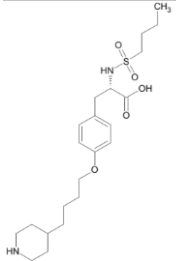
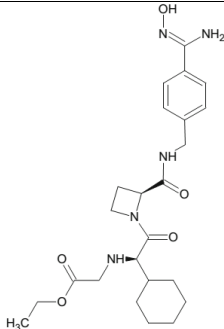
Tabela 1. Exemplos de grupos de proteínas e peptídeos presentes em veneno de serpentes de importância científica e clínica. Adaptado de Warrell, 2010.

Toxinas	Exemplos de toxinas	serpentes	Função
Toxinas polipeptídicas (Three-finger-fold)	α bungarotoxina	<i>Bungarus spp (Elapidae, Colubridae)</i>	Paralisia por bloqueio dos receptores de acetilcolina e nicotínicos
Inibidores da enzima conversora de angiotensina e peptídeos potenciador de bradicinina	..	<i>Viperidae</i>	Hipotensão
Acetilcolinesterase	..	<i>Elapidae</i>	Paralisia destruindo a acetilcolina
Anticolinesterásicos	Fasciculinas	<i>Dendroaspis spp</i>	Paralisia (com dendrotoxinas) por despolarização do bloqueio neuromuscular
Disintegrina and metaloproteinase (ADAM)	Hemorraginas, procoagulantes	<i>Viperidae, Elapidae</i>	Dano endotelial, hemorragia, necrose
Sequências proteicas em cisteína	Mamba toxina intestinal (procinéticos)	<i>Dendroaspis polylepis</i>	Espasmo doloroso do intestino, hiperalgesia, efeitos no SNC
Fator do veneno de serpente, complemento C3	Fator do veneno de serpente	<i>Elapidae, Viperidae</i>	Dano tecidual
Pequenos peptídeos básicos de miotóxica	Crotamina e crotasina	<i>Crotalus durissus</i>	Necrose muscular e espasmos
Cálcio dependente de galactose ligada a lectina	Rhodocytin	<i>Calloselasma rhodostoma (Viperidae, Elapidae)</i>	efeitos plaquetários

Tabela 1. Continuação. Exemplos de grupos de proteínas e peptídeos presentes em veneno de serpentes de importância científica e clínica. Adaptado de Warrell, 2010.

Toxinas	Exemplos de toxinas	serpentes	Função
Proteínas secretoras ricas em cisteína	---	<i>Elapidae, Colubridae</i>	<i>Viperidae,</i> Inibição do músculo liso
Proteinases de cisteína inibidoras	Cistatina	<i>Viperidae, Elapidae</i>	Inibidor de metaloproteinases
Endotelinas	Sarafotoxina	<i>Atractaspis spp</i>	Hipertensão, efeitos miocárdicos
Fator-V, ativadores do fator-X		<i>Viperidae, Elapidae</i>	<i>Australasian</i> Coagulopatias
Inibidores de proteinases do tipo-Kunitz	Dendrotoxina	<i>Dendroaspis (Elapidae)</i>	<i>spp</i> Despolariza o bloqueio neuromuscular (inibição da serino protease circulante)
L-amino oxidases	---	<i>Todas</i>	Apoptose
Peptídeos natriuréticos	---	<i>Elapidae: tipo atrial e tipo cerebral</i>	hipotensão
Fator de crescimento neural	---	<i>Viperidae: tipo-C</i> <i>Muitas</i>	Não se sabe
Fosfolipases A₂	β bungarotoxina	<i>Bungarus spp (muitas fosfolipases A₂ no veneno da maioria das serpentes)</i>	Paralisia de bloco pré-sináptico e destruição dos terminais nervosos, miotoxicidade, hemólise, inflamação, necrose, efeitos plaquetários
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	VEGF homólogo potente fator de hipotensão.	<i>Viperidae</i>	Dano endotelial, permeabilidade, edema e hipotensão.

Tabela 2. Estrutura ou Sequência de Aminoácido de drogas derivadas de componentes de venenos de serpentes no mercado ou produtos em fase de teste clínico. Adaptado de Chan, 2016.

Drogas	Estrutura ou Sequência de Aminoácido
<i>Captopril</i>	
<i>Eptifibatide</i>	
<i>Tirofiban</i>	
<i>Batroxobin</i>	MVLIRVIANL LILQVSYAQK SSELVIGGDE CDINEHPFLA FMYYSPRYFC GMTLINQEWV LTAHCNRRF MRIHLGKHAG SVANYDEVVR YPKEKFICPN KKNVITDKD IMLIRLDRPV KNSEHIAPLS LPSNPPSVGS VCRIMGWAI TTSEDYPTYD PHCANINLFN NTVCREAYNG LPAKTLCAGV LGGGIDTCGG DSGGPLICNG GFGGILSWG S DPCAEPKPA FYTKVFDYLP WIQSIIAGNK TATCP
<i>Ximelagatrana</i>	
<i>Ancrodo</i>	VIGGDECNIN EHRFLVAVYE GTNWTFCGG VLIHPEWVIT AEHCARRRMN LVFGMHRKSE KFDDEQERYP KKRYFIRCNK TRTSWDEDIM LIRLNKPVNN SEHIAPLSLP SNPIVGSDC RVMGWGSINR RIDVLSDEPR CANINLHNFT MCHGLFRKMP KKGRVLCAGD LRGRDSCNS DSGGPLICNE ELHGIVARGP NPCAQPNKPA LYTSIYDYRD WVNNVIAGNA TCSP
<i>Dendroaspis-NP</i>	GLSKGCFGLK LDRIGMSGL GCPSLRDPRP NAPSTSA
<i>α-Cobratoxina</i>	IRCFITPDIT SKDCPNGHVC YTKTWDAFC SIRGKRVDLG CAATCPTVKT GVDIQCCSTD NCNPFPTKRK P

1.2. Cascata de coagulação

Hemostasia é o conjunto de estímulos que, ao mesmo tempo em que mantém o sangue fluído, permite o reparo de lesões nos vasos sanguíneos. Este processo depende do equilíbrio entre estímulos pró-coagulantes e anticoagulantes. A homeostasia pode ser dividida em primária e secundária (cascata de coagulação) e sistema fibrinolítico (Crawley *et al.*, 2007; Gleeson *et al.*, 2012). Na hemostasia primária as lesões expõem a matriz extracelular subendotelial, que é altamente trombogênica, e promovem a ativação e aderência plaquetária. As plaquetas, por sua vez, mudam sua conformação e liberam grânulos secretores para formar um tampão hemostático. Já na hemostasia secundária o fator tecidual pró-coagulante é exposto no local da lesão e se alia aos fatores plaquetários, promovendo a ativação da cascata de coagulação (Figura 2 e Tabela 3), a qual ativa a trombina que converte o fibrinogênio solúvel em insolúvel. Em resposta a essa ação, há um depósito de fibrina que juntamente com agregados plaquetários, constrói um tampão sólido. A terceira parte do processo é a atuação do sistema fibrinolítico que, por ação enzimática, lisa e retira o tampão da circulação, e impede a permanência do tampão sólido (Crawley *et al.*, 2007; García *et al.*, 2010; Gabay and Boucher, 2013).

Na homostasia secundária há exposição do colágeno devido à lesão vascular. As plaquetas iniciam o processo de adesão por meio de receptores de adesão plaquetários primários que são: a glicoproteína VI (GPVI) que fará ligação ao colágeno e o complexo glicoproteína Ib-IX-V (GPIb-IX-V) que se ligará ao fator de Von Willebrand (VWF). As integrinas leucocitárias Alfa M, Beta 2 e a P-selectina são receptores de membrana expresso nas plaquetas ativadas e também nas células endoteliais. A agregação ocorrerá mediada pela ligação da glicoproteína VI (GPVI) com o colágeno, juntamente com a ligação da glicoproteína Ib-IX-V (GPIb-IX-V) com VWF, que resultam no aumento da liberação das integrinas plaquetárias alfa 2, beta 1, que se agrega ao colágeno, e integrinas alfa IIb e beta 3 que se agregam ao fibrinogênio e ao VWF (Gale, 2011; Gabay and Boucher, 2013).

Tabela 3. Fatores de Coagulação e outros componentes que participam da homeostasia.

Sigla	Nome	Função
I	Fibrinogênio	Formação do coágulo (fibrina)
II	Protrombina	Sua forma ativa (IIa) ativa os fatores I,V,VIII,XIII, proteína C e Plaquetas
	Fator Tecidual	Fator III
	Cálcio	Necessário aos fatores de coagulação para este se ligarem aos fosfolipídios (antigamente conhecido como fator IV)
V	Pró-acelerina, fator lábil	Cofator do X com o qual forma o complexo protrombinase
VII	Fator estável ou Pró-convertina	Ativa os fatores IX e X
VIII	Fator anti-hemofílico	Cofator do IX com o qual forma complexo tenase
IX	Fator de Christmas	Ativa o fator X e forma complexo tenase com o VIII
X	Fator de Stuart-Prower	Ativa II e forma complexo protrombinase com o V
XI	Antecedente tromboplastina Plasmática	Ativa o XII, IX e pré-caliceína.
XII	Fator de Hageman	Ativa a pré-caliceína e fator XI
XIII	Fator estabilizante de Fibrina	Fibrina com ligação cruzada
FVW	Fator de Von Wilwbrand	Liga-se ao fator VIII e ajuda na adesão plaquetária.
	Pré-caliceína	Ativa o XII Cliva o cininogênio de alto peso molecular
HMWK	cininogênio de alto peso molecular	Ajuda na ativação do XII, XI e Pré-caliceína
	Proteína C	Inativa Va e VIIIa

A ativação plaquetária ocorre quando as integrinas estão aderidas e sofrem ação agonista do colágeno, da trombina e da epinefrina, que se ligam à membrana plaquetária (Figura 3). A trombina é um potente agonista plaquetário, concentrações *In vitro*, podem causar hidrólise de fosfoinosítídeo, formação de TXA₂, fosforilações de proteínas e aumento na concentração de cálcio intracelular. Essas vias promovem mudanças na forma e agregação das plaquetas, com secreção dos grânulos (os grânulos densos contêm ATP, ADP, cálcio e aminas vasoativas e os grânulos alfa contêm enzimas lisossomais, fibrinogênio, fator XIII, e outros fatores da coagulação em menor quantidade). Receptores de trombina são ativados por clivagem em sítio específico expondo regiões N-terminais, que interagem com resíduos localizados na porção intracelular do receptor. Essa interação resulta na ativação da proteína G na superfície citoplasmática do receptor, além de sinalizações adicionais (Figura 5) (Leung, 2007; Gabay and Boucher, 2013).

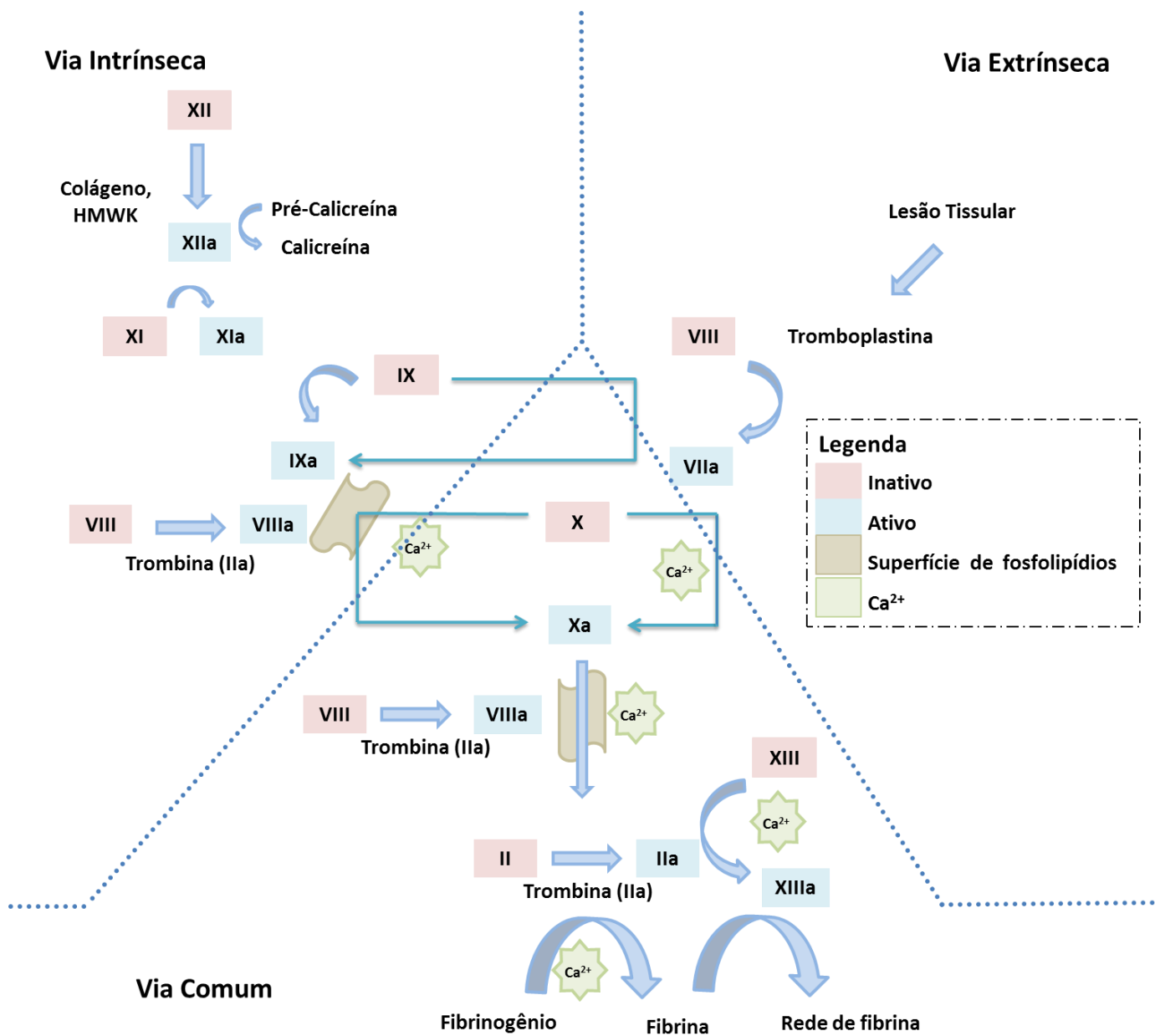


Figura 2. Cascata de Coagulação Clássica. Na visão clássica da cascata de coagulação (esquerda), a via intrínseca é iniciada pela exposição do sangue a uma superfície de carga negativa (p. ex., vidro) e a via extrínseca é ativada pelo fator tecidual ou tromboplastina. O fator tecidual ativa o fator X diretamente, atuando como cofator com o fator VIIa, e indiretamente, ativando o fator IX. A trombina pode ativar o fator XI por meio de feedback e isto ativa o fator IX. Esta via de amplificação terciária gera trombina adicional, a qual é necessária no evento de uma lesão vascular significativa. Adaptado de Macfarlane 1964.

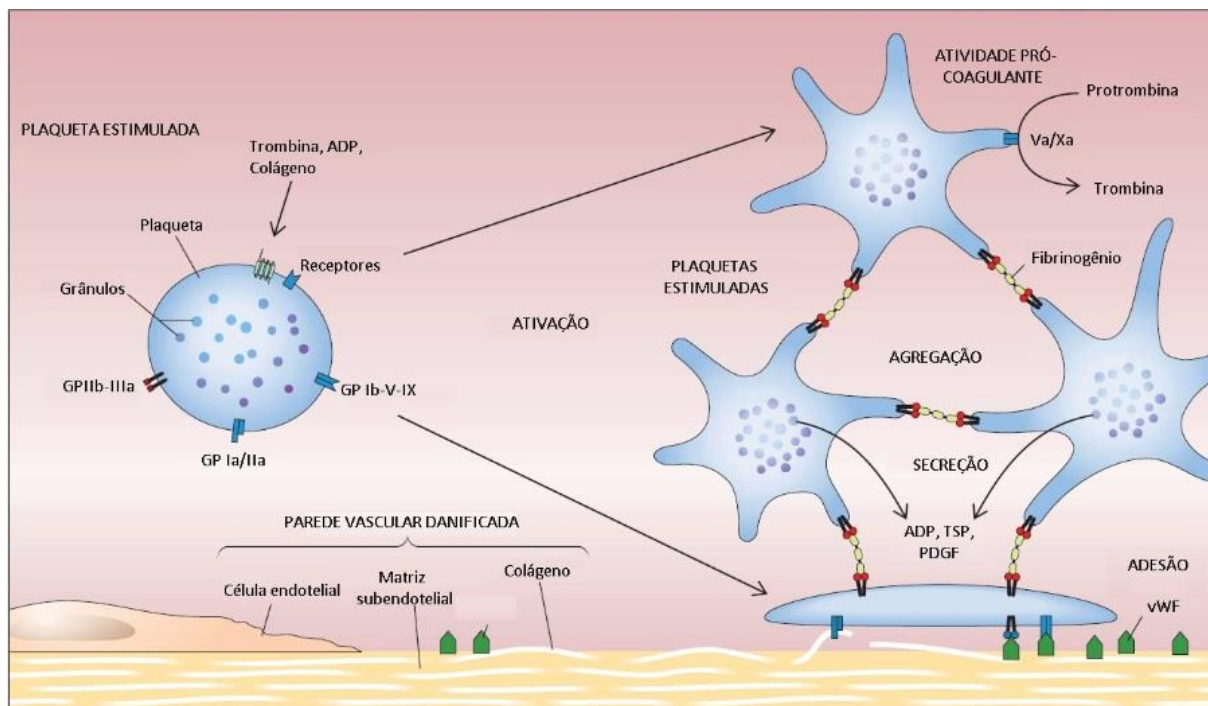


Figura 3 Estimulação Plaquetária. Depois de serem ativadas, as plaquetas sofrem alterações morfológicas e produzem pseudópodos alongados. Também se tornam extremamente adesivas. A resposta funcional das plaquetas ativadas envolve quatro processos distintos: adesão (deposição de plaquetas na matriz subendotelial); agregação (coesão plaquetária); secreção (liberação de proteínas dos grânulos plaquetários); e atividade pró-coagulante (intensificação da geração de trombina). ADP = difosfato de adenosina; GP = glicoproteína; PDGF = fator de crescimento derivado de plaqueta; TSP = trombospondina; VWF = fator de Von Willebrand. Adaptado de Leung 2007.

Após ativação de receptores de membrana, ocorre ativação da fosfolipase C que atua hidrolisando fosfatidilinositol 3´4´ difosfato (PIP₂) para formar inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ pode atuar diretamente sobre canais de cálcio no retículo endoplasmático, enquanto DAG, em conjunto com cálcio, induz a ativação de proteína cinase C (PKC). Ambos, PKC e DAG, estimulam a liberação de dois grânulos intracelulares, ativam o receptor de membrana glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) que, juntamente com o fibrinogênio, é responsável pela agregação das plaquetas (Figura 3). Os grânulos plaquetários intracelulares são classificados como: grânulos alfa e grânulos densos. Os grânulos alfa são aqueles que liberam VWF, trombospondina, plasminogênio, fibronectina e P-selectina, desse modo, quando são liberados aumentam a adesão, quando há interação com as células. Por sua vez, os grânulos densos são responsáveis em liberar serotonina e adenosina, que estimulam o recrutamento de outras plaquetas para a formação do tampão plaquetário (Hashemzadeh *et al.*, 2008; Gale, 2011; Versteeg *et al.*, 2013).

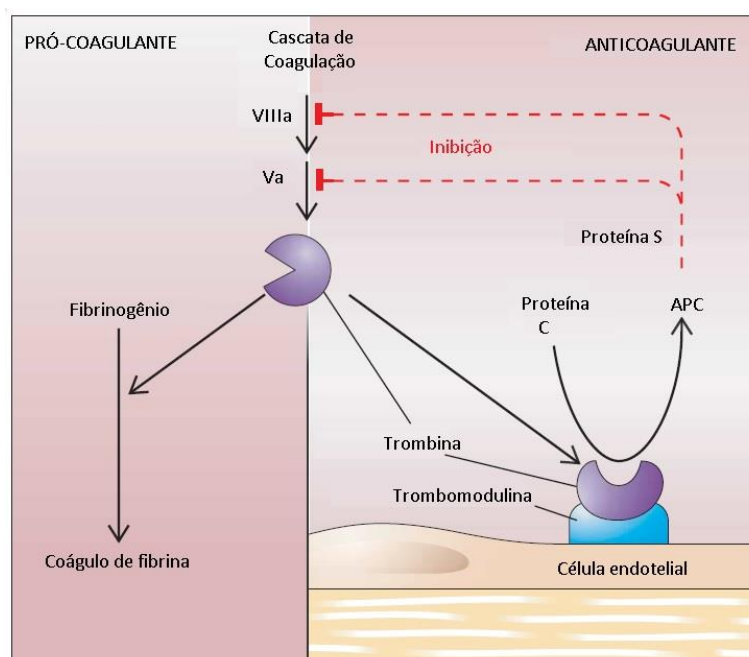


Figura 4. Equilíbrio hemostático. A via da proteína C/ proteína S é complementar à via da antitrombina (AT). Quando a trombina se liga à trombomodulina, a trombina sofre alteração conformacional e deixa de formar coágulos de fibrinogênio ou ativar plaquetas. Entretanto, adquire a capacidade de ativar a proteína C no plasma. A proteína S serve de cofator para a proteína C ativada (APC). A APC degrada os fatores V e VIII ativados, que são os dois cofatores na cascata de coagulação. Adaptado de Leung, 2007.

A formação do trombo pode ser compreendida com auxílio da cascata de coagulação (Figura 2), que recebe estímulos das vias intrínsecas, extrínsecas e via comum. A via intrínseca se inicia pelo contato do colágeno com o fator XII, cininogênio de alto peso molecular (HMWK), pré-caliceína e fosfolípide plaquetário (fosfatidilserino). Já a extrínseca, iniciada através da liberação do fator III (fator tecidual) pelo tecido lesado, ativa fator VII que recebe estímulos do fator Xa (sistema protombinase). A via comum recebe estímulo do fator Xa que atua na via da protrombina (II) e trombina (IIa), a qual por sua vez, ativa a via do fibrinogênio (I) e fibrina (Ia), resultando na formação da rede de fibrina. Como modo de controle de coagulação, o organismo produz outros fatores para inibir a formação de trombos através da inativação dos fatores ativados VIII(a) e V(a): proteína C, proteína S (Figura 4) e antitrombina III que, juntamente com a fibrinólise atuará, na lise do trombo formado (Figura 5 e 6) (Crawley *et al.*, 2007; Castoldi and Hackeng, 2008; Ammollo *et al.*, 2011; Gabay and Boucher, 2013; Palta *et al.*, 2014).

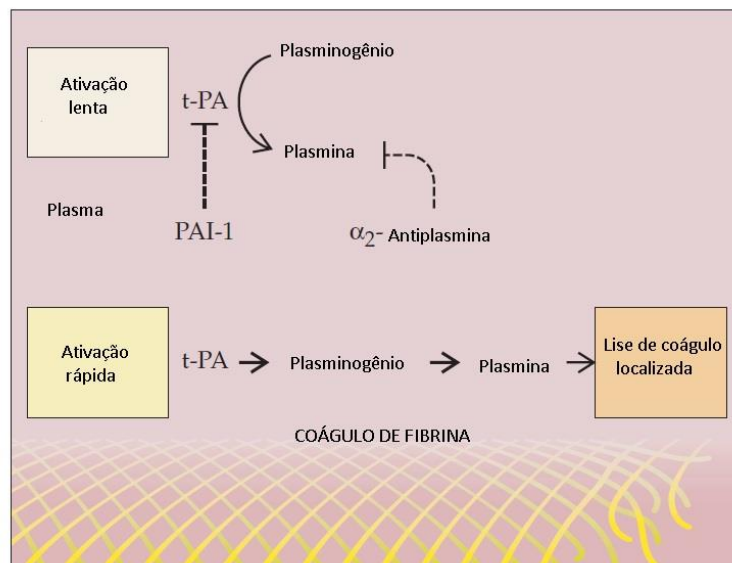


Figura 5. Fibrinólise. O ativador de plasmonigênio tecidual (t-PA), liberado por células endoteliais perturbadas nas proximidades de um vaso sanguíneo lesado, liga-se à fibrina. E o mesmo ocorre com o plasminogênio. Quando ambos estão ligados na superfície da fibrina, t-PA converte eficientemente o plasminogênio em plasmina, levando à fibrinólise localizada. A plasmina ligada ao coágulo de fibrina também fica protegida contra a inativação. A plasmina livre liberada na circulação é rapidamente inativada pela a₂-antiplasmina plasmática, prevenindo assim a proteólise inespecífica causada pela plasmina. Adaptado de Leung, 2007.

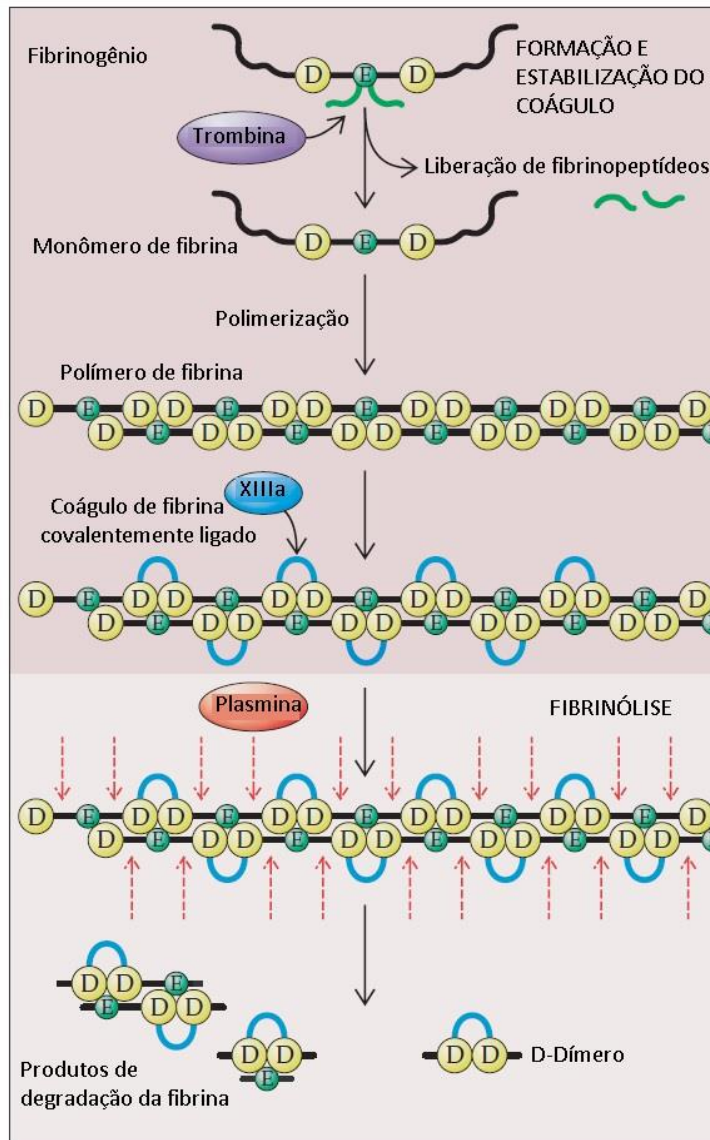


Figura 6. Conversão do Fibrinogênio em Fibrina e Fibrinólise. A transformação do fibrinogênio em fibrina é iniciada com a trombina, clivando os fibrinopeptídeos A e B dos domínios, e do fibrinogênio para formar um monômero de fibrina. A clivagem muda a carga negativa geral do domínio E para uma carga positiva. Esta mudança de carga permite a polimerização espontânea dos monômeros de fibrina, porque o domínio E positivamente carregado é montado com os domínios D de carga negativa dos outros monômeros. O polímero é inicialmente unido por ligações de hidrogênio. A trombina ativa o fator XIII, que catalisa a formação de ligações covalentes entre domínios D adjacentes no polímero de fibrina. A plasmina cliva a fita de fibrina polimerizada em múltiplos sítios e libera produtos de degradação da fibrina, entre os quais o D-dímero. Adaptado de Leung, 2007.

1.3 *Lonomia obliqua*

Poucas espécies de borboletas e mariposas (ordem Lepidoptera) estão envolvidas em envenenamento humano (Diaz, 2005). As lagartas são as formas larvais de mariposas e borboletas e suas toxinas são normalmente encontrados nesta fase, em suas espículas, com fins de defesa. A maioria dos acidentes clinicamente importantes com lepidópteros ocorrem com a exposição aos pêlos urticantes da lagarta ou espículas, mas a hemolinfa também pode ter propriedades tóxicas (Figura 7) (Diaz, 2005; Hossler, 2010a; b). Uma variedade de efeitos clínicos foram descritos, que dependem da família e das espécies envolvidas, que vão de reações locais, como equimose e hemorragia local, a sistêmicas (como febre, vômitos, coagulação intravascular disseminada dentre outros.) (Balit *et al.*, 2003; Hossler, 2009; Heinen *et al.*, 2014).



Figura 7. *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae) sexta semana. Extraído de Heinen *et al.*, 2014.

Em todo o Brasil há registros de acidentes com lagartas. No entanto, a Região Sul é a que apresenta maior incidência de acidentes (7,3/100 mil habitantes). As ocorrências de maior importância são com as lagartas do gênero *Lonomia*. Sendo que dos 4.028 acidentes causados por lagartas, ocorridos em 2009, 14,5% (585/4.028) foram por *Lonomia* (Secretaria De Vigilância Em Saúde, 2010). Sendo a espécie *Lonomia obliqua* a que apresenta maior relevância na Região Sul (Tabela 4 e Figura 8) (Gamborgi *et al.*, 2012). Como a *Lonomia obliqua* apresenta comportamento gregário, os acidentes mais graves apresentam severidade no quadro clínico devido ao grande número de animais envolvidos no momento do contato (Zannin *et al.*, 2003; Carrijo-Carvalho and Chudzinski-Tavassi, 2007).

Tabela 4. Incidência e mortalidade regional (por 100.000 habitantes) de acidentes por lagartas. Adaptado de Chippaux, 2015.

Região	População (2010)	Incidência	Mortalidade
Norte	7,689,052	0.3	0
Nordeste	18,601,238	0.3	10 ⁻³
Sudeste	49,004,779	4.2	10 ⁻³
Cento Oeste	6,106,153	0.3	0
Sul	10,003,683	14.9	0.01

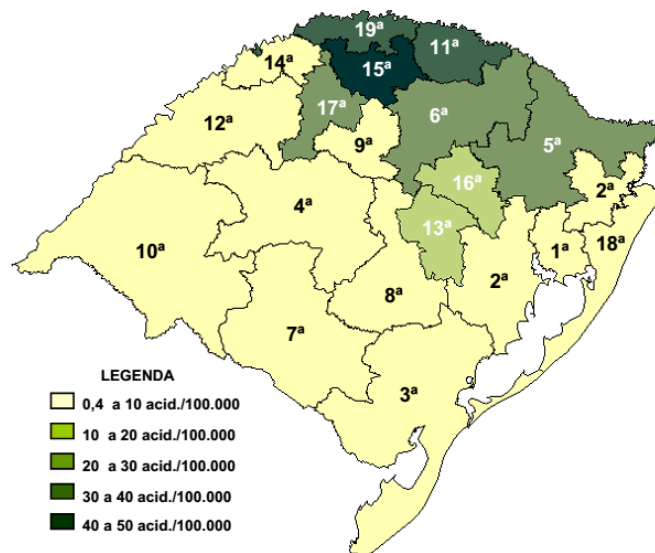


Figura 8. Incidência de acidentes com *Lonomia sp.* por 100.000 habitantes, nas respectivas Coordenadorias Regionais de Saúde, registrados pelo CIT/RS, 1997 a 2005.

Diferentemente de serpentes e outros animais venenosos, a lagarta *Lonomia obliqua* não possui uma glândula especializada na produção de veneno e este tem apenas o propósito de defesa, não sendo utilizado para caça ou alimentação. A secreção venenosa é produzida por um epitélio secretor sendo o veneno injetado nas vítimas pelas espículas que se quebram ao contato físico (Figuras 9, 10 e 11) (Veiga *et al.*, 2001; Spadacci-Morena *et al.*, 2016).

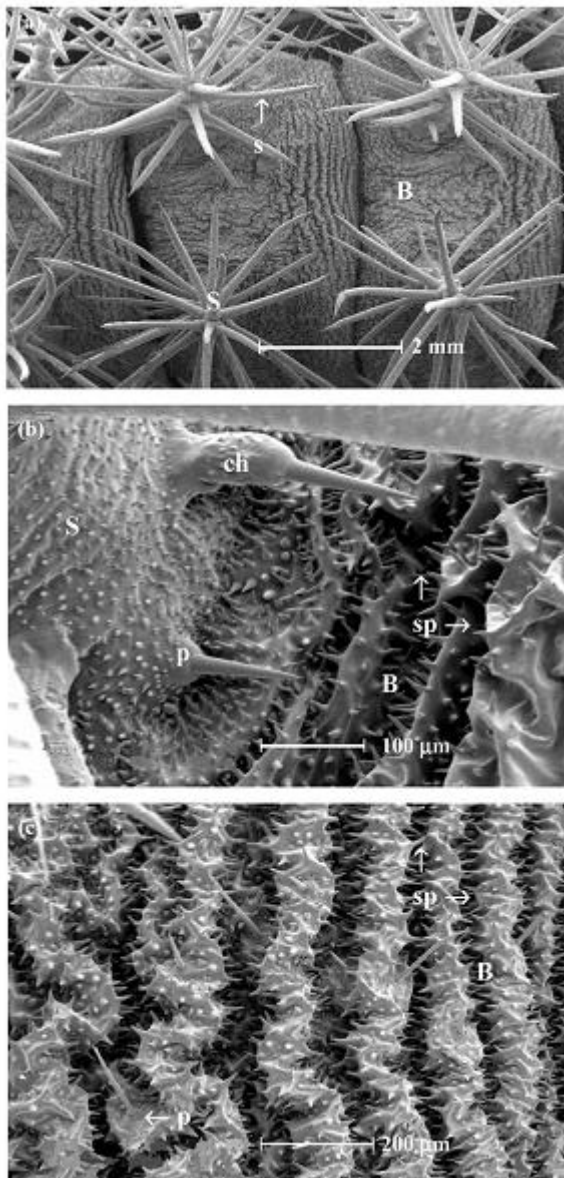


Figura 9. Vista dorsal do tegumento de *Lonomia obliqua* sob microscópio eletrônico de varredura.

(a) scolus (s)

(b) detalhe da base do scolus que mostra a presença de um *pinaculum* (P) e uma *chalaza* (ch) que são tipos de espículas e também as espículas (sp) na base do tegumento (B);

(c) uma visão de perto da base do tegumento (mesma região que B em todas as fotos).

Adaptado de Veiga et al, 2001.

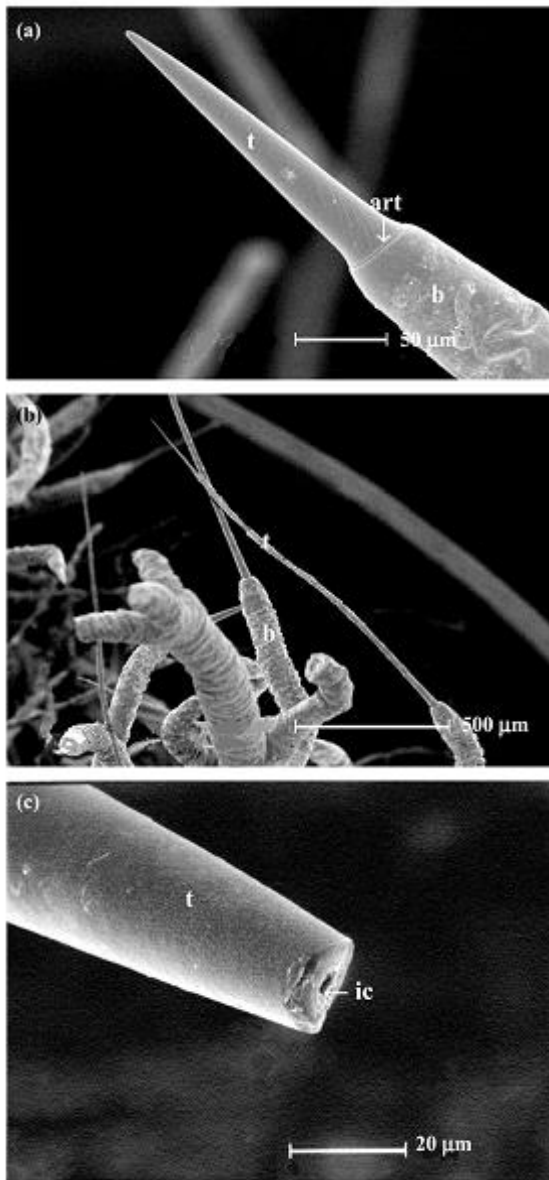


Figura 10. Estrutura anatômica de um scolus.

(a) em uma cerda de um scolus a ponta é curta (cerca de 100µm de comprimento); a articulação fraca (art) pode ser facilmente vista entre a ponta (t) e a base da cerda (b).

(b) cerdas de um Scolus lateral tendo pontas longas (de cerca de 1 mm de comprimento).

(c) Abertura em uma ponta quebrada mostrando o canal interno.

Adaptado de Veiga et al, 2001.

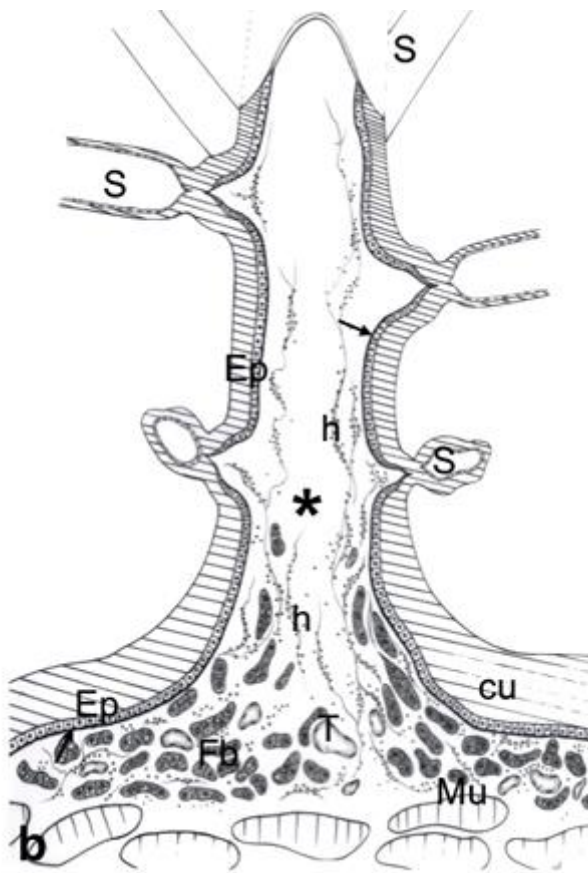


Figura 11. Corte transversal de um Scolus. Na hemocele, podem ser observado feixe muscular (Mu), o corpo gordo (Fb) e traquéia (T). A cavidade interna é separado do tegumento por uma membrana basal (setas). O eixo central e as espículas são cobertas com células epiteliais (Ep) e cutícula de quitina (Cu). Hemócitos (h) são observadas em todo o corpo do animal, mesmo dentro do eixo central do scolus, mas não dentro das espículas. Adaptado de Spadacci-Morena et al., 2016.

Os sintomas ocorrem entre duas e setenta e duas horas após o contato com a lagarta (Tabela 5). Entre os sinais clínicos, destaca-se o aparecimento de hematomas e sangramentos, sendo caracterizados por epistaxes (hemorragia nasal), otorragia (hemorragia interna exteriorizada que acomete o canal auditivo), enterorragia (hemorragia originada nos intestinos), metrorragia (hemorragia uterina em intervalos irregulares, e que ocorre fora da menstruação) e equimoses (infiltração de sangue na malha dos tecidos com 2 a 3 centímetros de diâmetro) generalizadas (Hossler, 2010b; a). Os sintomas podem evoluir para um quadro de insuficiência renal aguda (Duarte *et al.*, 1990; Berger *et al.*, 2013) e hemorragia intracerebral (Duarte *et al.*, 1996). No entanto, além dos sintomas hemorrágicos, o veneno também possui princípios ativos pró-coagulantes, além de fibrinolíticos (Reis *et al.*, 1999; Veiga *et al.*, 2003; Zannin *et al.*, 2003). Pacientes podem apresentar a síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID ou CIVD), também chamada de coagulopatia de consumo, que é um processo patológico no corpo, no qual o sangue começa a coagular por todo o corpo. Isso diminui o número de plaquetas, fatores de coagulação. Portanto, além de fibrinogênólise direta, pode

ocorrer ativação indireta da fibrinolise, com o risco aumentado de hemorragia (Zannin *et al.*, 2003; Veiga *et al.*, 2005).

Tabela 5. Manifestações clínicas e tratamento nos acidentes por *Lonomia* de importância toxicológica. Adaptado da Secretaria da Saúde do Estado do Paraná.

QUADRO CLÍNICO AVALIAÇÃO INICIAL	MANIFESTAÇÕES LOCAIS	MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS	ALTERAÇÕES LABORATORIAIS	TRATAMENTO ESPECÍFICO	TRATAMENTO COMPLEMENTAR E SINTOMÁTICO
LEVE	- Dor imediata - Sensação de queimadura - Edema local	- Sem alteração do estado geral	- Tempo de coagulação e fibrinogênio normais	_____	- Entrar em contato com o CCE/CIT - Controle do TC a cada 24h
MODERADA	- Dor imediata - Sensação de queimadura - Edema local	- Náusea, vômito, mal-estar, febre - Sangramento de pele e mucosas (hematomas gengivorragia) - Sem risco de vida	- Tempo de coagulação e fibrinogênio alterados	5 ampolas de soro antilonômico	- Entrar em contato com o CCE/CIT - Controle do TC a cada 24h
GRAVE	- Dor imediata - Sensação de queimadura - Edema local	- Sangramento visceral (melena, hemorragia intracraniana e outros) - com risco de vida	- Tempo de coagulação, hemograma, fibrinogênio alterados, uréia e creatinina alteradas	10 ampolas de soro antilonômico	- Entrar em contato com o CCE/CIT - Controle do TC a cada 24h

ABREVIACIONES

T.C. - Tempo de Coagulação

CCE - Centro de Controle de Envenenamento

O extrato bruto do veneno da *Lonomia obliqua* apresenta várias toxinas que induzem a formação de coágulos por desencadeamento da ativação de ambos protrombina e factor X (Donato *et al.*, 1998; Veiga *et al.*, 2003). Foram observados como pró-coagulante: a ativador de fator X denominado (Losac) (*Lonomia obliqua* Stuart-factor activator) (Alvarez Flores *et al.*, 2006) e a protease ativadora da protrombina denominado LOPAP (Reis, Cleyson V. *et al.*, 2001).

A análise do transcriptoma da *Lonomia obliqua* revelou a expressão de princípios ativos como: serino protease, cisteina proteinase, inibidores de protease, fosfolipases A₂, Lipocalinas, Lectinas, proteínas antibacterianas, entre outras (Tabela 6) (*GenBank accession number: AY829732–AY829859*; (Veiga *et al.*, 2005).

Tanto os estudos *in vivo* quanto os *in vitro* demonstraram que componentes das toxinas presentes no veneno *Lonomia obliqua* apresentam fatores com atividade pró-coagulante, anti-coagulante, antitrombótica e fibrinogénica (Veiga *et al.*, 2003). Portanto, o veneno é capaz de ativar direta ou indiretamente a coagulação e a

fibrinólise. Além disso, possui ação direta sobre os eritrócitos, causando hemólise e hemoglobinúria (Veiga *et al.*, 2003; Pinto *et al.*, 2010).

Tabela 6. Toxinas de *Lonomia obliqua* envolvidas no envenenamento. Adaptado de (Pinto *et al.*, 2010)

Toxina	Gen Bank	Mw predita / Mw observada (Da)	Método de identificação	Referência
Fibrinogenase	ND	35,000	Isolamento	Pinto <i>et al.</i> , 2004
Ativador de Protrombina	AY908986	69,000	Isolamento	Reis <i>et al.</i> , 2001
Ativador de Factor X	ND	45,000	Isolamento	Alvarez-Flores <i>et al.</i> , 2006
Serino proteases	AY829844	desconhecida	Transcriptoma	Veiga <i>et al.</i> , 2005
	AY829818	55,200		
	AY829819	desconhecida		
	AY829820	desconhecida		
	AY829821	desconhecida		
	AY829842	desconhecida		
	AY829843	30,100		
	AY829841	desconhecida		
Hialuronidases	ND	53,000	Isolamento	Gouveia <i>et al.</i> , 2005
		49,000		
Fosfolipase A2	ND	15,000	Isolamento	Seibert <i>et al.</i> , 2006
Fosfolipase A2	AY829845	9,600	Transcriptoma	Veiga <i>et al.</i> , 2005
Lectinas	AY829822	33,700	Transcriptoma	Veiga <i>et al.</i> , 2005
	AY829836	33,900		
	AY829849	desconhecida		
	AY829846	16,300		
Lipocalinas	AY829833	20,600	Transcriptoma	Veiga <i>et al.</i> , 2005
	AY829856	13,500		
	AY829809	desconhecida		
Serpinas	AY829814	50,200	Transcriptoma	Veiga <i>et al.</i> , 2005
	AY829815	41,600		
	AY829816	desconhecida		
	AY829817	desconhecida		
	AY829847	desconhecida		
Outros inibidores de proteases	AY829810	14,600	Transcriptoma	Veiga <i>et al.</i> , 2005
	AY829811	41,800		
	AY829812	8,600		
	AY829813	7,300		
	AY829839	7,200		
	AY829835	8,000		
	AY829837	4,100		

ND: não disponível

A protease ativadora de protrombina isolada da toxina da lagarta *Lonomia obliqua* (LOPAP), possui ação pró-coagulante e ação citoprotetora em células do endotélio humano (Reis, C. V. *et al.*, 2001; Waismam *et al.*, 2009). A administração intravenosa de LOPAP purificado em ratos reproduz a síndrome hemorrágica visto em pacientes humanos, sugerindo que LOPAP desempenha um papel importante no envenenamento por *Lonomia obliqua*. Dependendo da dose administrada, LOPAP pode provocar uma inibição dependente da dose de coagulação, provavelmente devido ao esgotamento do fibrinogênio, em vez de depleção de plaquetas (Reis, C. V. *et al.*, 2001). Estudos *in vitro* demonstraram que LOPAP não tem um efeito direto

sobre a função das plaquetas, uma vez que LOPAP não afetou a agregação de plaquetas induzida pelos vários agonistas (Chudzinski-Tavassi *et al.*, 2001).

O veneno, em doses baixas e não hemorrágicas, tem uma ação pró-inflamatória sobre as células endoteliais, promovendo reorganização do citoesqueleto, aumentando a adesão local e a expressão de moléculas responsáveis pelo aparecimento de uma resposta vascular inflamatória (Nascimento-Silva *et al.*, 2012). Estudos sugerem que LOPAP, atua na preservação celular, visto que regula a expressão de moléculas como óxido nítrico (NO) e evita a morte celular (Fritzen *et al.*, 2005). O componente Losac, além da sua atividade pró-coagulante, também funciona como um fator de crescimento e um inibidor da morte celular de células endoteliais. Possivelmente, o t-PA (*tissue plasminogen activator*) e o NO estimulado pela Losac induz a preservação celular, uma vez que a liberação de t-PA e de NO pode inibir a apoptose e induzir a proliferação de células endoteliais (Alvarez Flores *et al.*, 2006).

Uma vez que estudos demonstram que o veneno de *Lonomia obliqua* causa hemorragia, é possível que o veneno altere o comportamento das células endoteliais, com potencial de interferir com os eventos relacionados à angiogênese.

1.4 Estrutura dos vasos sanguíneos

O endotélio que reveste os vasos sanguíneos regula a passagem de proteínas, solutos e líquidos, bem como células inflamatórias. As células endoteliais formam junções aderentes que permitem o endotélio funcionar como uma barreira semipermeável. As junções aderentes são ligações homofílicas formadas através de VE-caderinas, as quais são moléculas de adesão do endotélio vascular (VE) dependentes de cálcio (Caderina) que restringem a passagem de proteínas plasmáticas de raio superior a 3nm (Bazzoni and Dejana, 2001; Mehta and Malik, 2006). As células endoteliais também expressam caderina neuronal (N-caderina), as quais induzem interações das células endoteliais com células do músculo liso e pericitos (Gerhardt *et al.*, 2000).

A VE-caderina tem um papel fundamental na manutenção da integridade vascular (Figura 12). Durante o desenvolvimento do embrião, a VE-caderina é necessária para a organização de um sistema vascular estável. No adulto controla a

permeabilidade vascular e inibe o crescimento vascular desenfreado. Os mecanismos de ação da VE-caderina são complexos e incluem a remodelação e organização do citoesqueleto da célula endotelial e a modulação da transcrição de genes (Tabela 7) (Dejana and Orsenigo, 2013; Dejana and Vestweber, 2013; Giannotta *et al.*, 2013).

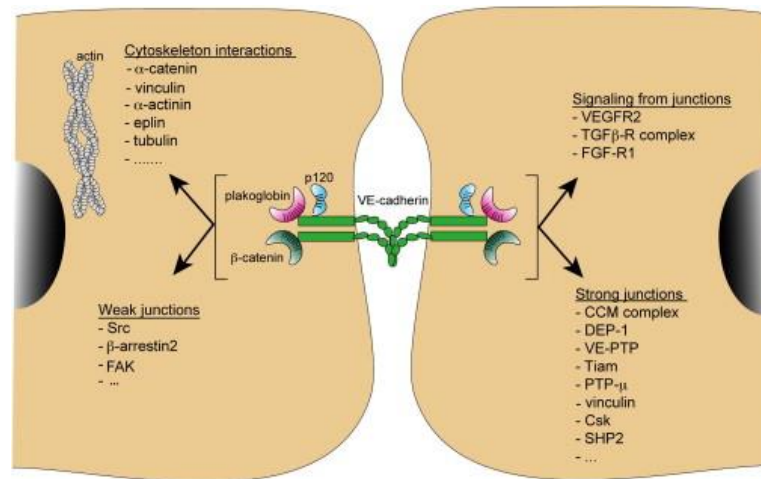


Figura 12. Múltiplas funções de junções aderentes em células endoteliais. Extraído de Giannotta, 2013.

Tabela 7. Interações funcionais da VE-caderina e Junções Aderentes. Adaptado de Giannotta *et al.*, 2013.

Interação	Função
β-catenina	Arquitetura de junção e de sinalização
p120	VE-caderina de estabilização e de sinalização
Placoglobina	Arquitetura de junção e de sinalização
α-catenina, α-actinina, eplina, N-WASP	Ancoragem do citoesqueleto e organização
Tiam	Ativação de RAC, estabilidade da junção
Rap1, Raf1, MAGI	Estabilidade da junção e maturação
VE-PTP	VE-caderina desfosforilação, controle da permeabilidade, diapedese de leucócitos
PTP1B, PTP2A, SHP2, DEP-1, RTPP	Controle da permeabilidade
Csk	Ativação de Src, inibição do crescimento celular
PAR3/PAR6/aPKC	Polaridade celular, formação do lúmen
CCM1/Krit1	Polaridade celular, estabilidade da junção
VEGFR2	Inibidor de crescimento celular, controle de permeabilidade
FGF-R	Motilidade e crescimento celular
TGFβ-R	Inibição da motilidade
β-arrestin1,β-arrestin2, Caveolin1	Permeabilidade da junção
PECAM	Sensor mecânico
PI3 kinase, Akt, Shc	Transdução de sinal
Src, FAK	Aumento da permeabilidade

1.5 Angiogênese

O crescimento de novos vasos a partir de capilares pré-existentes é denominado angiogênese, um processo altamente regulado que depende do equilíbrio entre os fatores estimuladores e inibidores de angiogênese (Tabela 8). Em condições fisiológicas, a angiogênese está envolvida principalmente no desenvolvimento embrionário, na cicatrização de feridas e na ovulação. No entanto, várias doenças, tais como cegueira diabética, degeneração macular relacionada à idade, artrite reumatoide, psoríase e câncer são consideradas como sendo angiogênese dependentes. O processo de angiogênese envolve ativação, proliferação, migração e surgimento de células endoteliais (Folkman, 1985; Carmeliet, 2005).

As células endoteliais quiescentes (Figura 13A) têm um longo tempo de meia vida, já que são protegidas de agressões por ação autócrina de sinais de manutenção como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), NOTCH, angiopoietina-1 (ANG-1) e fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs). Além disso, As células endoteliais são equipadas de sensores de oxigênio e, em hipóxia, há a indução de fatores como: prolil hidroxilase domínio 2 (PHD-2) e fator indutor de hipóxia 2α (HIF- 2α), os quais permitem aos vasos reajustarem sua forma para melhorar o fluxo sanguíneo (Carmeliet and Jain, 2011).

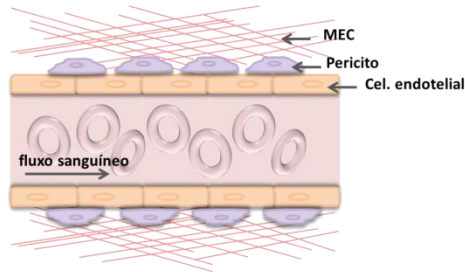
Neste estado quiescente, a monocamada de células endoteliais forma uma superfície resistente, interligadas por moléculas de junção como VE-caderina e claudinas. Essas células são encobertas por pericitos, que suprimem a proliferação celular endotelial e a liberação de sinais de sobrevivência celular como VEGF e ANG-1. Em repouso, células endoteliais e pericitos produzem uma membrana basal comum (Figura 6A). Quando um vaso quiescente recebe um sinal angiogênico, como VEGF, VEGF-C, ANG-2, FGFs ou quimiocinas, liberado por hipóxia, inflamação ou células tumorais, os pericitos são os primeiros a deixar o vaso (em resposta a ANG-2), sendo liberados da membrana basal através da degradação proteolítica mediada por metaloproteinases de matriz (MMPs). As células endoteliais afrouxam suas junções, principalmente através da modulação da proteína VE-caderina, resultando no surgimento de vaso nascente (Figura 13B). Após, o VEGF aumenta a permeabilidade da camada de células endoteliais, causando o extravasamento de proteínas plasmáticas e estabelecendo uma plataforma

temporária na matriz extracelular (MEC). Em resposta a sinalização das integrinas, células endoteliais migram para esta superfície da MEC. Proteases liberam moléculas angiogênicas na MEC como VEGF e FGF, assim remodelando a MEC e originando um meio angio-competente (Avraamides *et al.*, 2008; Carmeliet and Jain, 2011; Herbert and Stainier, 2011b; a).

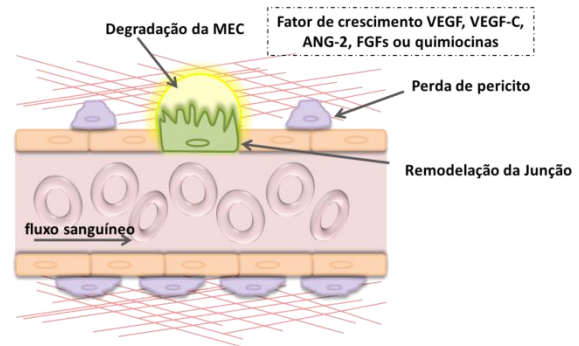
Para formar um tubo perfundido e prevenir que as células endoteliais movam-se em massa ao sinal angiogênico, uma célula endotelial conhecida como “célula da ponta” (Figura 13C) é selecionada para guiar as demais células à presença dos fatores pró- angiogênicos. As células vizinhas às da extremidade assumem posições subordinadas como as células do broto, as quais dividem-se para alongar o broto e estabelecem um lúmen (mediados por VE-caderina, CD34, sialomucinas, VEGF). As células da ponta são equipadas com filopódios para detectar sinais de orientação ambientais, tais como efirinas e semaforinas, enquanto as células do broto liberam EGFL7 (Fator de crescimento epidermal domínio 7) dentro do MEC para transmitir informações para células vizinhas sobre suas posições, resultando no alongamento do broto. Nesta região a indução de hipóxia programada, conduzida por Fator indutor de hipóxia alfa 1 (HIF-1 α), torna as células endoteliais responsivas a sinais angiogênicos. Células mielóides auxiliam na fusão com o outro ramo do vaso, permitindo o fluxo sanguíneo (Carmeliet and Jain, 2011; Herbert and Stainier, 2011b).

O vaso deve se tornar maduro e estável para se tornar funcional (Figura 13 D). As células endoteliais retornam ao estado de quiescência e sinais como o fator de crescimento derivado de plaquetas-B (PDGF-B), ANG-1, Fator de crescimento transformante β (TGF- β), eferina- β 2 e NOTCH fazem com que as células tornem-se cobertas por pericitos. Inibidores de proteases conhecidos como inibidores teciduais de metaloprotease (TIMPs) e inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) causam a deposição da membrana basal e as junções são reestabelecidas para garantir a distribuição do fluxo ideal (Carmeliet, 2000; Carmeliet and Jain, 2011).

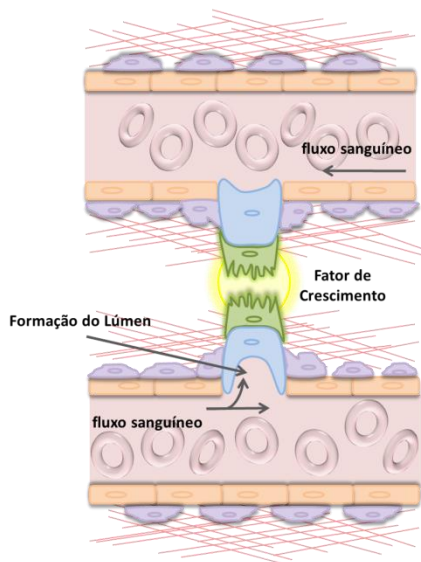
A) Vaso Quiescente



B) Seleção da " célula ponta"



C) Brotamento



D) Formação e estabilização do Lúmen

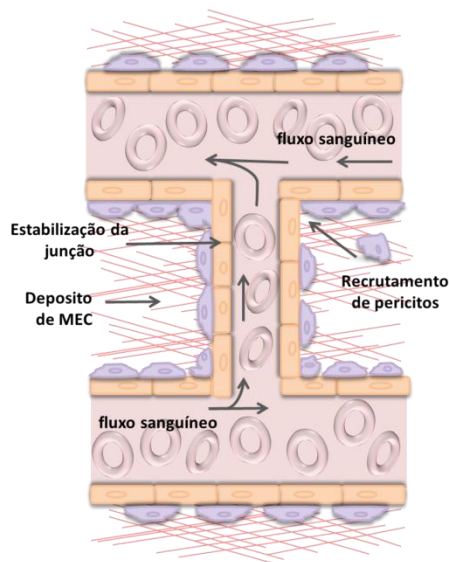


Figura 13. Processo de angiogênese. A) Na ausência de estímulos pró-angiogênicos, células endoteliais (EC) são mantidas num estado de repouso. Além disso, a homeostase das EC é mantida pelo baixo nível de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular autócrino (VEGFA). B) Durante a angiogênese, há sinalização de elevados níveis de fatores pró-angiogênicos exógenos (por exemplo, VEGFA e VEGFC) e do receptor de VEGF (VEGFR2 ou VEGFR3) da "células ponta" (CP) para germinação. Por outro lado, a sinalização Notch inibe as EC adjacentes as CP. O comportamento de CP brotando é facilitado pelo afrouxamento mediado por caderina; removendo as junções celulares das células endoteliais, a metaloproteinase da matriz media a degradação da matriz extracelular (MEC) e o desprendimento de pericitos. C) O brotamento das células ponta é guiado por gradientes de fatores de crescimento. Durante o alongamento do broto, as células da ponta são seguidas por células endoteliais, que mantêm a conectividade com vasos parentais. D) Novos vasos perfundidos são posteriormente estabilizados por fator de crescimento derivado de plaquetas e recrutamento de pericitos, o reforço dos contatos célula a célula e a deposição de uma MEC permite restabelecer o fenótipo endotelial de repouso. Adaptado de Herbert e Stainier, 2011.

Tabela 8. Ativadores e inibidores da angiogênese. Adaptado de Carmeliet e Jain, 2000.

Ativadores da angiogênese	Função
Membros da família VEGF	Estimulam angio/vasculogênese, permeabilidade, adesão de leucócitos
VEGFR , NRP-1	Integrante angiogênico e sinais de sobrevivência
ANG 1 e TIE 2	Estabiliza os vasos e inibidor de permeabilidade
PDG-F e receptores	Recruta células musculares lisas
TGF- β 1, endoglin, receptor de TGF- β	Estimula a produção da matriz extracelular
FGF, HGF, MCP-	Estimulam angio/ arteriogêneses
Integrins $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_5\beta_1$	Receptores macromoleculares de matriz e proteinases
VE-caderina; PECAM (CD31)	Moléculas da junção endotelial
Efrinas	Regula a especificação arterial/venosa
Ativador de plasminogênio, MMPs	Remodela matriz, libera e ativa fatores de crescimento.
PAI-1	Estabiliza vasos nascentes
NOS; COX-2	Estimula a angiogêneses e vasodilatação
AC133	Regula a diferenciação dos angioblastos
Quimiocinas	Papel pleiotrópico na angiogêneses
Id1/Id3	Determina a plasticidade endotelial
Inibidores da angiogênese	Função
VEGFR-1; VEGFR-1 solúvel ; NRP-1 solúvel	Deprime VEGF, VEGF-B, PlGF
ANG 2	Antagonista do ANG 1
Angiostatina e plasminogênio relacionado a kringles	Suprime o angiogêneses tumoral
Endostatina (fragmentos de colageno XVIII)	Inibe a sobrevivência endotelial e migração
Vasostatina; calreticulina	Inibe crescimento endotelial
Fator plaquetário 4	Inibe ligação de bFGF e VEGF
TIMPs; inibidor de MMP; PEX	Suprime a angiogêneses patológica
Meth-1; Meth-2	Inibidores contendo MMP, TSP e domínios de desintegrina
IFN- α , - β , - γ ; IP-10, IL-4, IL-12, IL-18	Inibe a migração endotelial
Protrombina; fragmentos de antitrombina III	Suprime o crescimento endotelial
Prolactina (Mr, 16K)	Inibe bFGF/VEGF
VEGI	Modula crescimento celular
Fragmentos de SPARC	Inibe a ligação endotelial e a ativação do VEGF
Fragmentos de osteopontina	Interfere na sinalização da integrina
Maspina	Inibidor de proteases
Canstatina, restina	Inibe a proliferação celular e induz a apoptose

1.5.1 Efeitos dos venenos sobre a angiogênese

Entre as proteínas presentes em venenos é possível classificar aquelas com propriedades enzimáticas e aquelas não-enzimáticas. As enzimas contribuem para os efeitos letais ou extenuante dos venenos. As não-enzimáticas contribuem principalmente para imobilização da presa. Essas proteínas capazes de interferir em processos fisiológicos, através da ligação em receptores específicos, canais de íons ou proteínas plasmáticas. Estudos têm procurado identificar e caracterizar vários agentes potencialmente capazes de iniciar a resposta apoptótica. Observou-se que os venenos de algumas espécies de serpentes possuem componentes capazes de tal mecanismo (Yeh *et al.*, 2000; Swenson *et al.*, 2007; Ramos *et al.*, 2008; McCleary, R. J. and Kini, R. M., 2013).

Alguns componentes se destacam no processo de angiogênese como: desintegrinas, metaloproteases de veneno de serpente (SVMPs), fosfolipase A₂ (PLA₂) e as oxidases de L-amino ácido, que são capazes de iniciar apoptose das células endoteliais de diferentes maneiras. As PLA₂ de veneno de serpentes exibem uma grande variedade de efeitos farmacológicos interagindo no processo fisiológico normal (Valentin and Lambeau, 2000; Bazaia *et al.*, 2010).

Vários estudos têm sugerido um papel crucial para a sinalização via integrinas na regulação da formação do tubo capilar, ampliando os mecanismos pelos quais as integrinas regulam a angiogênese (Akalu *et al.*, 2005; Chaisakul *et al.*, 2016). Desintegrinas são pequenos peptídeos derivados da clivagem proteolítica das metaloproteinases de venenos de serpentes, os quais contêm sequências tripeptídicas semelhantes a muitos componentes da matriz extracelular. Algumas são conhecidas principalmente por inibir o processo de angiogênese mediado por células endoteliais, como por exemplo, os peptídios que contêm sequências do aminoácido arginina-glicina-aspártico, lisina-treonina-serino, ou arginina-treonina-serino. (Marcinkiewicz *et al.*, 2003; Olfa *et al.*, 2005). As desintegrinas presentes nos venenos de serpentes podem ser divididas em subfamílias de acordo com a sua estrutura, bem como sua função (Marcinkiewicz, 2005). Sendo as integrinas um dos mediadores da adesão celular, elas podem potencializar o processo de angiogênese, já o uso de desintegrinas constitui ação específica sobre a inibição destes processo (Vyas *et al.*, 2013).

Existe uma variedade de proteínas com atividades antiangiogênicas. Como a proteína denominada Lebein, a qual é isolada do veneno de serpente *Macrovipera lebetina*. Sendo uma desintegrina heterodimérica, caracterizada como um inibidor da agregação de plaquetas. Ele inibe o processo de neovascularização induzida por VEGF nas moléculas de adesão celular (CAM) embrionárias, pois reduz a expressão de dois estimuladores de angiogênese (fator endotelial de crescimento vascular (VEGF) e neuropilina 1 (NRP1)) (Chaisakul *et al.*, 2016; Zakraoui *et al.*, 2016). Assim como, contortostatina é uma desintegrina do veneno de serpente *Agkistrodon contortrix*. Possui atividade antiangiogênica através da degradação da actina do citoesqueleto e alteração da distribuição de VE-caderina nas células endoteliais, o que leva à inibição da migração das células endoteliais no processo de angiogênese (Golubkov *et al.*, 2003; Swenson *et al.*, 2005). Como também a melitina um componente do veneno das abelhas. Também apresenta propriedades antiangiogênicas, pois inibe a proliferação induzida por VEGF-A e assim suprime a formação de novos tubos vasculares (Gajski and Garaj-Vrhovac, 2013; Liu *et al.*, 2016). Já as hemilipinas, HI-P11 e HL-P13, são proteínas presentes no veneno do escorpião *Hemiscorpius lepturus*. Ambas proteínas são fosfolipases A2 (PLA2s) com diferentes funções na atividade antiangiogênica; os efeitos dessas proteínas podem variar dependendo da linhagem celular utilizada. Por exemplo, inibem a migração celular na linhagem HUVEC e afetam a adesão celular na linhagem HPAEC (Jridi *et al.*, 2015; Jridi *et al.*, 2016).

Os estudos em venômica possibilitam a identificação de proteínas envolvidas na fisiopatologia dos envenenamentos de animais no intuito de desvendar os mecanismos de ação e origem dos efeitos tóxicos. Isto é realizado através do isolamento de proteínas, seguido por sua caracterização bioquímica e sua atividade biológica. Esta abordagem tem sido bem sucedida para proporcionar uma maior compreensão da atividade dos componentes ativos (Gallagher *et al.*, 2003; Andrade-Silva *et al.*, 2016). Até o momento, não existem artigos relacionados os efeitos do veneno de *Lonomia obliqua* sobre o processo de angiogênese.

2 Hipótese

O veneno de *Lonomia obliqua* apresenta peptídeos bioativos capazes de alterar o comportamento das células endoteliais.

3 Objetivo

Analisar os efeitos do veneno de *Lonomia obliqua* sobre a angiogênese e caracterizar os principais elementos relacionados a este efeito.

3.1 Objetivos específicos

- Analisar os efeitos do veneno de *Lonomia obliqua* sobre diferentes etapas do processo de angiogênese *in vitro*
- Isolar os peptídeos presentes no veneno da *Lonomia obliqua*.
- Identificar os principais peptídeos do veneno relacionados à angiogênese.

4 Artigo Científico

Os resultados obtidos durante o mestrado foram agrupados em um artigo intitulado “***Lonomia obliqua* venom affects human umbilical vein endothelial cell line (HUVEC) migration and cell-cell adhesion *in vitro***”, a ser submetido ao periódico *Archives of Toxicology* (Fator de impacto 2015 = 6.637) no formato de *research article*. Minha participação foi tanto na escrita do artigo, quanto na execução dos experimentos.

5. Anexo II. Autorização do uso das imagens na dissertação.



RightsLink®

Home

Account Info

Help



Title: Structures involved in production, secretion and injection of the venom produced by the caterpillar *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae)

Author: A.B.G. Veiga, B. Blochtein, J.A. Guimarães

Publication: Toxicon

Publisher: Elsevier

Date: September 2001

Logged in as:
Alessandra Magnusson

LOGOUT

Copyright © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Order Completed

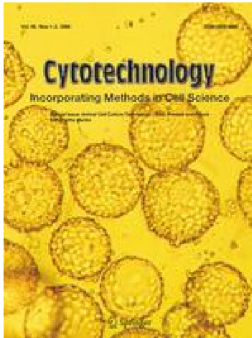
Thank you for your order.

This Agreement between Alessandra Magnusson ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[Printable details.](#)

License Number	3997210104330
License date	Nov 27, 2016
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Toxicon
Licensed Content Title	Structures involved in production, secretion and injection of the venom produced by the caterpillar <i>Lonomia obliqua</i> (Lepidoptera, Saturniidae)
Licensed Content Author	A.B.G. Veiga, B. Blochtein, J.A. Guimarães
Licensed Content Date	September 2001
Licensed Content Volume	39
Licensed Content Issue	9
Licensed Content Pages	9
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	portuguese
Order reference number	
Original figure numbers	Figure 2,3
Title of your thesis/dissertation	Role of bioactive peptides present in <i>Lonomia obliqua</i> venom on angiogenesis.
Expected completion date	Dec 2016
Estimated size (number of pages)	90
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Requestor Location	Alessandra Magnusson Rua Dr Pereira Neto 2200/227 Porto Alegre, RS 91920530 Brazil Attn: Alessandra Magnusson
Total	0.00 USD



Title: Effects of *Lonomia obliqua* caterpillar venom upon the proliferation and viability of cell lines

Author: Tiago Elias Heinen

Publication: Cytotechnology

Publisher: Springer

Date: Jan 1, 2013

Copyright © 2013, Springer Science+Business Media Dordrecht

Logged in as:
Alessandra Magnusson
Account #:
3001087617

LOGOUT

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Alessandra Magnusson ("You") and Springer ("Springer") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[Printable details.](#)

License Number	3997420765323
License date	Nov 27, 2016
Licensed Content Publisher	Springer
Licensed Content Publication	Cytotechnology
Licensed Content Title	Effects of <i>Lonomia obliqua</i> caterpillar venom upon the proliferation and viability of cell lines
Licensed Content Author	Tiago Elias Heinen
Licensed Content Date	Jan 1, 2013
Licensed Content Volume	66
Licensed Content Issue	1
Type of Use	Thesis/Dissertation
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Springer article	No
Order reference number	
Original figure numbers	figure 1
Title of your thesis / dissertation	Role of bioactive peptides present in <i>Lonomia obliqua</i> venom on angiogenesis.
Expected completion date	Dec 2016
Estimated size(pages)	90
Requestor Location	Alessandra Magnusson Rua Dr Pereira Neto 2200/227 Porto Alegre, RS 91920530 Brazil Attn: Alessandra Magnusson
Billing Type	Invoice
Billing address	Alessandra Magnusson Rua Dr Pereira Neto 2200/227 Porto Alegre, Brazil 91920530 Attn: Alessandra Magnusson
Total	0.00 USD

6. Referências:

AKALU, A ABDULKADER, R. C. et al. Nephrotoxicity of insect and spider venoms in Latin America. *Semin Nephrol*, v. 28, n. 4, p. 373-82, Jul 2008. ISSN 0270-9295. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620960> >.

AHMED, H.; ALSADEK, D. M. Galectin-3 as a Potential Target to Prevent Cancer Metastasis. *Clin Med Insights Oncol*, v. 9, p. 113-21, 2015. ISSN 1179-5549. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26640395> >.

.; CRETU, A.; BROOKS, P. C. Targeting integrins for the control of tumour angiogenesis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 12, p. 1475-1486 2005.

ALAMA, A. et al. Inhibition of the nicotinic acetylcholine receptors by cobra venom α -neurotoxins: is there a perspective in lung cancer treatment? *PLoS One*, v. 6, n. 6, p. e20695, 2011. ISSN 1932-6203. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695184> >.

ALGHISI, G. C.; PONSONNET, L.; RÜEGG, C. The integrin antagonist cilengitide activates α V β 3, disrupts VE-cadherin localization at cell junctions and enhances permeability in endothelial cells. *PLoS One*, v. 4, n. 2, p. e4449, 2009. ISSN 1932-6203. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212436> >.

ALVAREZ FLORES, M. P. et al. Losac, a factor X activator from *Lonomia obliqua* bristle extract: Its role in the pathophysiological mechanisms and cell survival. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 343, n. 4, p. 1216-1223, 5/19/ 2006. ISSN 0006-291X. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X06005997> >.

ALVAREZ FLORES, M. P.; ZANNIN, M.; CHUDZINSKI-TAVASSI, A. M. New insight into the mechanism of *Lonomia obliqua* envenoming: toxin involvement and molecular approach. *Pathophysiol Haemost Thromb*, v. 37, n. 1, p. 1-16, 2010. ISSN 1424-8840. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20714126> >.

AMMOLLO, C. T. et al. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost*, v. 9, p. 1795-1803, // 2011. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x> >.

ANDERSEN, J. C. Advances in anticoagulation therapy: the role of selective inhibitors of factor Xa and thrombin in thromboprophylaxis after major orthopedic surgery. *Semin Thromb Hemost*, v. 30, n. 6, p. 609-18, Dec 2004. ISSN 0094-6176. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630666> >.

ANDRADE-SILVA, D. et al. Proteomic and Glycoproteomic Profilings Reveal That Post-translational Modifications of Toxins Contribute to Venom Phenotype in Snakes. *J Proteome Res*, v. 15, n. 8, p. 2658-75, Aug 2016. ISSN 1535-3907. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27297130> >.

ARAMADHAKA, L. R. et al. Connectivity maps for biosimilar drug discovery in venoms: the case of Gila monster venom and the anti-diabetes drug Byetta®. *Toxicon*, v. 69, p. 160-7, Jul 2013. ISSN 1879-3150. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602926> >.

AROCHA-PIÑANGO, C. L.; GUERRERO, B. [Hemorrhagic syndrome induced by caterpillars. Clinical and experimental studies. Review]. *Invest Clin*, v. 44, n. 2, p. 155-63, Jun 2003. ISSN 0535-5133. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815846> >.

AROCHA-PIÑANGO, C. L.; MARVAL, E.; GUERRERO, B. Lonomia genus caterpillar toxins: biochemical aspects. *Biochimie*, v. 82, n. 9-10, p. 937-42, 2000 Sep-Oct 2000. ISSN 0300-9084. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11086223> >.

AVRAAMIDES, C. J.; GARMY-SUSINI, B.; VARNER, J. A. Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Cancer*, v. 8, n. 8, p. 604-617, 08//print 2008. ISSN 1474-175X. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2353> >.

AZZOPARDI, M.; FARRUGIA, G.; BALZAN, R. Cell-cycle involvement in autophagy and apoptosis in yeast. *Mechanisms of Ageing and Development*, ISSN 0047-6374. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637416301117> >.

BALIT, C. R. et al. Prospective study of definite caterpillar exposures. *Toxicon*, v. 42, n. 6, p. 657-62, Nov 2003. ISSN 0041-0101. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14602121> >.

BAZAA, A. et al. MVL-PLA2, a snake venom phospholipase A2, inhibits angiogenesis through an increase in microtubule dynamics and disorganization of focal adhesions. *PLoS One*, v. 5, n. 4, p. e10124, Apr 2010. ISSN 1932-6203. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405031> >.

BAZZONI, G.; DEJANA, E. Pores in the sieve and channels in the wall: control of paracellular permeability by junctional proteins in endothelial cells. *Microcirculation*, v. 8, n. 3, p. 143-52, Jun 2001. ISSN 1073-9688. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498778> >.

_____. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*, v. 84, n. 3, p. 869-901, Jul 2004. ISSN 0031-9333. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269339> >.

BENTLEY, K. et al. The role of differential VE-cadherin dynamics in cell rearrangement during angiogenesis. *Nat Cell Biol*, v. 16, n. 4, p. 309-21, Apr 2014. ISSN 1476-4679. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658686> >.

BERAUD, E.; CHANDY, K. G. Therapeutic potential of peptide toxins that target ion channels. *Inflamm Allergy Drug Targets*, v. 10, n. 5, p. 322-42, Oct 2011. ISSN 2212-4055. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745182> >.

BERGER, M. et al. Acute *Lonomia obliqua* caterpillar envenomation-induced physiopathological alterations in rats: evidence of new toxic venom activities and the efficacy

of serum therapy to counteract systemic tissue damage. *Toxicon*, v. 74, p. 179-92, Nov 2013. ISSN 1879-3150. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994591> >.

_____. *Lonomia obliqua* caterpillar envenomation causes platelet hypoaggregation and blood incoagulability in rats. *Toxicon*, v. 55, n. 1, p. 33-44, Jan 2010. ISSN 1879-3150. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577588> >.

BOLÁS, G. et al. Inhibitory effects of recombinant RTS-jerdostatin on integrin $\alpha 1\beta 1$ function during adhesion, migration and proliferation of rat aortic smooth muscle cells and angiogenesis. *Toxicon*, v. 79, p. 45-54, Mar 2014. ISSN 1879-3150. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418176> >.

BRAVI, L.; DEJANA, E.; LAMPUGNANI, M. G. VE-cadherin at a glance. *Cell Tissue Res*, v. 355, n. 3, p. 515-22, Mar 2014. ISSN 1432-0878. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643676> >.

CALVETE, J. J. Venomics: Digging into the evolution of venomous systems and learning to twist nature to fight pathology. *Journal of Proteomics*, v. 72, n. 2, p. 121-126, 3/6/ 2009. ISSN 1874-3919. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391909000463> >.

_____. Venomics, what else? *Toxicon*, v. 60, n. 4, p. 427-33, Sep 2012. ISSN 1879-3150. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22728104> >.

CARMELIET, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis: *Nature Medicine*. 6: 389-395. p. 2000.

_____. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, v. 438, n. 7070, p. 932-936, 12/15/print 2005. ISSN 0028-0836. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature04478> >.

CARMELIET, P.; JAIN, R. K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, v. 473, n. 7347, p. 298-307, 05/19/print 2011. ISSN 0028-0836. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature10144> >.

CARRIJO-CARVALHO, L. C.; CHUDZINSKI-TAVASSI, A. M. The venom of the *Lonomia* caterpillar: an overview. *Toxicon*, v. 49, n. 6, p. 741-57, May 2007. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320134> >.

CARVALHO, P. C. et al. PatternLab: from mass spectra to label-free differential shotgun proteomics. *Curr Protoc Bioinformatics*, v. Chapter 13, p. Unit13.19, Dec 2012. ISSN 1934-340X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255152> >.

_____. Integrated analysis of shotgun proteomic data with PatternLab for proteomics 4.0. *Nat Protoc*, v. 11, n. 1, p. 102-17, Jan 2016. ISSN 1750-2799. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26658470> >.

CASTOLDI, E.; HACKENG, T. M. Regulation of coagulation by protein S. *Curr Opin Hematol*, v. 15, n. 5, p. 529-36, Sep 2008. ISSN 1531-7048. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695379> >.

CHAISAKUL, J. et al. Effects of Animal Venoms and Toxins on Hallmarks of Cancer. *J Cancer*, v. 7, n. 11, p. 1571-8, 2016. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471574> >.

CHAN, Y. S. et al. Snake venom toxins: toxicity and medicinal applications. *Appl Microbiol Biotechnol*, v. 100, n. 14, p. 6165-81, Jul 2016. ISSN 1432-0614. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245678> >.

CHEN, C. et al. Stromal cells attenuate the cytotoxicity of imatinib on Philadelphia chromosome-positive leukemia cells by up-regulating the VE-cadherin/ β -catenin signal. *Leuk Res*, v. 38, n. 12, p. 1460-8, Dec 2014. ISSN 1873-5835. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443888> >.

CHIPPAUX, J. P. Epidemiology of envenomations by terrestrial venomous animals in Brazil based on case reporting: from obvious facts to contingencies. *J Venom Anim Toxins Incl*

Trop Dis, v. 21, p. 13, 2015. ISSN 1678-9199. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042152> >.

CHUDZINSKI-TAVASSI, A. M. et al. Effects of lopap on human endothelial cells and platelets. Haemostasis, v. 31, n. 3-6, p. 257-65, 2001 May-Dec 2001. ISSN 0301-0147. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910193> >.

CLEMETSON, K. J.; LU, Q.; CLEMETSON, J. M. Snake venom proteins affecting platelets and their applications to anti-thrombotic research. Curr Pharm Des, v. 13, n. 28, p. 2887-92, 2007. ISSN 1873-4286. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979733> >.

CONWAY, D. E. et al. Fluid shear stress on endothelial cells modulates mechanical tension across VE-cadherin and PECAM-1. Curr Biol, v. 23, n. 11, p. 1024-30, Jun 2013. ISSN 1879-0445. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684974> >.

CRAWLEY, J. T. et al. The central role of thrombin in hemostasis. J Thromb Haemost, v. 5 Suppl 1, p. 95-101, Jul 2007. ISSN 1538-7933. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635715> >.

DE MELO ALVES PAIVA, R. et al. Cell cycle arrest evidence, parasiticidal and bactericidal properties induced by L-amino acid oxidase from Bothrops atrox snake venom. Biochimie, v. 93, n. 5, p. 941-7, May 2011. ISSN 1638-6183. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300133> >.

DEJANA, E.; ORSENIGO, F. Endothelial adherens junctions at a glance. J Cell Sci, v. 126, n. Pt 12, p. 2545-9, Jun 2013. ISSN 1477-9137. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781019> >.

DEJANA, E.; VESTWEBER, D. The role of VE-cadherin in vascular morphogenesis and permeability control. Prog Mol Biol Transl Sci, v. 116, p. 119-44, 2013. ISSN 1878-0814. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481193> >.

DIAZ, J. H. The evolving global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of caterpillar envenoming. *Am J Trop Med Hyg*, v. 72, n. 3, p. 347-57, Mar 2005. ISSN 0002-9637. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15772333> >.

DONATO, J. L. et al. *Lonomia obliqua* caterpillar spicules trigger human blood coagulation via activation of factor X and prothrombin. *Thromb Haemost*, v. 79, n. 3, p. 539-42, Mar 1998. ISSN 0340-6245. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531036> >.

DUARTE, A. C. et al. Insuficiência renal aguda por acidentes com lagartas: *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 184-186 p. 1990.

_____. Intracerebral haemorrhage after contact with *Lonomia* caterpillars. *The Lancet*, v. 348, n. 9033, p. 1033, 10/12/ 1996. ISSN 0140-6736. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605649616> >.

ENG, J. K.; JAHAN, T. A.; HOOPMANN, M. R. Comet: an open-source MS/MS sequence database search tool. *Proteomics*, v. 13, n. 1, p. 22-4, Jan 2013. ISSN 1615-9861. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23148064> >.

FOLKMAN, J. What is the role of endothelial cells in angiogenesis?: *Laboratory Investigation*. 51: 601-604. p. 1984.

_____. Toward an understanding of angiogenesis: search and discovery.: *Perspectives in Biology and Medicine* 29: 10-36. p. 1985.

FOX, J. W.; SERRANO, S. M. T. Timeline of key events in snake venom metalloproteinase research. *Journal of Proteomics*, v. 72, n. 2, p. 200-209, 3/6/ 2009. ISSN 1874-3919. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391909000414> >.

FRIEDRICH, J. et al. Spheroid-based drug screen: considerations and practical approach. *Nat Protoc*, v. 4, n. 3, p. 309-24, 2009. ISSN 1750-2799. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214182> >.

FRITZEN, M. et al. A prothrombin activator (Lopap) modulating inflammation, coagulation and cell survival mechanisms. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 333, n. 2, p. 517-523, 7/29/ 2005. ISSN 0006-291X. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X05011551> >.

GABAY, M.; BOUCHER, B. A. An essential primer for understanding the role of topical hemostats, surgical sealants, and adhesives for maintaining hemostasis. *Pharmacotherapy*, v. 33, n. 9, p. 935-55, Sep 2013. ISSN 1875-9114. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686938> >.

GAJSKI, G.; GARAJ-VRHOVAC, V. Melittin: a lytic peptide with anticancer properties. *Environ Toxicol Pharmacol*, v. 36, n. 2, p. 697-705, Sep 2013. ISSN 1872-7077. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892471> >.

GALE, A. J. current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*, v. 39, n. 1, p. 273-80, Jan 2011. ISSN 1533-1601. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119054> >.

GALLAGHER, P. G. et al. Use of microarrays for investigating the subtoxic effects of snake venoms: insights into venom-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *Toxicon*, v. 41, n. 4, p. 429-440, 3/15/ 2003. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010102003598> >.

GAMBORGI, G. P. et al. Influência dos fatores abióticos sobre casos de acidentes provocados por *Lonomia obliqua*.: *Hygeia*. 14 201-208 p. 2012.

GARCÍA, P. S.; GULATI, A.; LEVY, J. H. The role of thrombin and protease-activated receptors in pain mechanisms. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 103, n. 6, p. 1145-1151, 2010. ISSN 0340-6245. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1160/TH09-12-0848> >.

GERHARDT, H.; WOLBURG, H.; REDIES, C. N-cadherin mediates pericytic-endothelial interaction during brain angiogenesis in the chicken. *Dev Dyn*, v. 218, n. 3, p. 472-9, Jul 2000. ISSN 1058-8388. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10878612> >.

GIANNOTTA, M.; TRANI, M.; DEJANA, E. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: active guardians of vascular integrity. *Dev Cell*, v. 26, n. 5, p. 441-54, Sep 2013. ISSN 1878-1551. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044891> >.

GLEESON, E. M.; O'DONNELL, J. S.; PRESTON, R. J. The endothelial cell protein C receptor: cell surface conductor of cytoprotective coagulation factor signaling. *Cell Mol Life Sci*, v. 69, n. 5, p. 717-26, Mar 2012. ISSN 1420-9071. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968919> >.

GOLUBKOV, V.; HAWES, D.; MARKLAND, F. S. Anti-angiogenic activity of contortrostatin, a disintegrin from *Agkistrodon contortrix contortrix* snake venom. *Angiogenesis*, v. 6, n. 3, p. 213-24, 2003. ISSN 0969-6970. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041797> >.

GONG, S. et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is involved in the cobratoxin-induced antinociception in an animal model of neuropathic pain. *Toxicon*, v. 93, p. 31-6, Jan 2015. ISSN 1879-3150. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447771> >.

GUERRERO, B. et al. The effects of Lonomin V, a toxin from the caterpillar (*Lonomia achelous*), on hemostasis parameters as measured by platelet function. *Toxicon*, v. 58, n. 4, p. 293-303, Sep 2011. ISSN 1879-3150. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820001> >.

GULINO-DEBRAC, D. Mechanotransduction at the basis of endothelial barrier function. *Tissue Barriers*, v. 1, n. 2, p. e24180, Apr 2013. ISSN 2168-8362. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665386> >.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon*, v. 45, n. 8, p. 997-1011, Jun 2005. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922771> >.

_____. The need for full integration of snakebite envenoming within a global strategy to combat the neglected tropical diseases: the way forward. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 7, n. 6, p. e2162, 2013. ISSN 1935-2735. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23785526> >.

GÖÇMEN, B. et al. Mass spectrometry guided venom profiling and bioactivity screening of the Anatolian Meadow Viper, *Vipera anatolica*. *Toxicon*, v. 107, n. Pt B, p. 163-74, Dec 2015. ISSN 1879-3150. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385313> >.

HAMILLA, S. M.; STROKA, K. M.; ARANDA-ESPINOZA, H. VE-cadherin-independent cancer cell incorporation into the vascular endothelium precedes transmigration. *PLoS One*, v. 9, n. 10, p. e109748, 2014. ISSN 1932-6203. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275457> >.

HASHEMZADEH, M. et al. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: A review. *Exp Clin Cardiol*, v. 13, n. 4, p. 192-7, 2008. ISSN 1205-6626. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19343166> >.

HEINEN, T. E. et al. Effects of *Lonomia obliqua* caterpillar venom upon the proliferation and viability of cell lines. *Cytotechnology*, v. 66, n. 1, p. 63-74, Jan 2014. ISSN 0920-9069. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23338857> >.

HERBERT, S. P.; STAINIER, D. Y. R. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, v. 12, n. 9, p. 551-564, 09//print 2011a. ISSN 1471-0072. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3176> >.

_____. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nature reviews*, v. 12, p. 551, 2011b. ISSN 9.

HERRERA, C. et al. Muscle Tissue Damage Induced by the Venom of *Bothrops asper*: Identification of Early and Late Pathological Events through Proteomic Analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 10, n. 4, p. e0004599, Apr 2016. ISSN 1935-2735. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035343> >.

HOSSLER, E. W. Caterpillars and moths. *Dermatol Ther*, v. 22, n. 4, p. 353-66, 2009 Jul-Aug 2009. ISSN 1529-8019. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19580579> >.

_____. Caterpillars and moths: Part I. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol*, v. 62, n. 1, p. 1-10; quiz 11-2, Jan 2010a. ISSN 1097-6787. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082886> >.

_____. Caterpillars and moths: Part II. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol*, v. 62, n. 1, p. 13-28; quiz 29-30, Jan 2010b. ISSN 1097-6787. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082887> >.

INFARMEDIA. Circular Informativa n° 023/CA de 2006. 2006.

IP, S. W. et al. Bee venom induced cell cycle arrest and apoptosis in human cervical epidermoid carcinoma Ca Ski cells. *Anticancer Res*, v. 28, n. 2A, p. 833-42, 2008 Mar-Apr 2008. ISSN 0250-7005. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18507026> >.

JANARDHAN, B. et al. Scorpion Toxin Polypeptides as Therapeutic Agents: An Overview. *Protein Pept Lett*, Jun 2016. ISSN 1875-5305. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27397476> >.

JOHNS, D. G. et al. Dendroaspis natriuretic peptide binds to the natriuretic peptide clearance receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 358, n. 1, p. 145-9, Jun 2007. ISSN 0006-291X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475216> >.

JRIDI, I. et al. Hemilipin, a novel Hemiscorpius lepturus venom heterodimeric phospholipase A2, which inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Toxicon*, v. 105, p. 34-44, Oct 2015. ISSN 1879-3150. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335363> >.

_____. Purification and characterization of two novel Hemiscorpius lepturus scorpion venom-derived phospholipases A2 which inhibit angiogenesis in vitro. *Toxicon*, v. 116, p. 76-

77, 6/15/ 2016. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010116000258> >.

KAAS, Q.; CRAIK, D. J. Bioinformatics-Aided Venomics. *Toxins (Basel)*, v. 7, n. 6, p. 2159-87, Jun 2015. ISSN 2072-6651. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110505> >.

KIMPLE, M. E.; BRILL, A. L.; PASKER, R. L. Overview of affinity tags for protein purification. *Curr Protoc Protein Sci*, v. 73, p. Unit 9.9, Sep 2013. ISSN 1934-3663. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510596> >.

KING, S.; SHORT, M.; HARMON, C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: The resurgence of tirofiban. *Vascul Pharmacol*, v. 78, p. 10-6, Mar 2016. ISSN 1879-3649. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187354> >.

KOH, C. Y.; KINI, R. M. From snake venom toxins to therapeutics--cardiovascular examples. *Toxicon*, v. 59, n. 4, p. 497-506, Mar 2012. ISSN 1879-3150. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447352> >.

KOH, D. C. I.; ARMUGAM, A.; JEYASEELAN, K. Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, v. 63, n. 24, p. 3030-3041, 2006/12/01 2006. ISSN 1420-682X. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-006-6315-0> >.

LABROU, N. E. Protein purification: an overview. *Methods Mol Biol*, v. 1129, p. 3-10, 2014. ISSN 1940-6029. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24648062> >.

LEE, C. Y. et al. Pharmacodynamics of a novel designer natriuretic peptide, CD-NP, in a first-in-human clinical trial in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, v. 49, n. 6, p. 668-73, Jun 2009. ISSN 0091-2700. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395584> >.

LEUNG, L. L. K. XII Hemostasis and its Regulation 3. *ACP Medicine: Decker Publishing Inc.*, 2007. ISBN 978-0-977-22261-2.

LEVY, D. E. et al. Ancrod for acute ischemic stroke: a new dosing regimen derived from analysis of prior ancrod stroke studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, v. 18, n. 1, p. 23-7, Jan 2009. ISSN 1532-8511. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110140> >.

LEWIS, R. J. et al. Conus venom peptide pharmacology. *Pharmacol Rev*, v. 64, n. 2, p. 259-98, Apr 2012. ISSN 1521-0081. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407615> >.

LIU, C. C. et al. Application of bee venom and its main constituent melittin for cancer treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*, Sep 2016. ISSN 1432-0843. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27677623> >.

LIU, S. et al. Ancrod and fibrin formation: perspectives on mechanisms of action. *Stroke*, v. 42, n. 11, p. 3277-80, Nov 2011. ISSN 1524-4628. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868728> >.

LU, Q. et al. Snake venom C-type lectins interacting with platelet receptors. Structure-function relationships and effects on haemostasis. *Toxicon*, v. 45, n. 8, p. 1089-98, Jun 2005. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15876445> >.

LUCENA, S. et al. Degradation of extracellular matrix proteins (fibronectin, vitronectin and laminin) by serine-proteinases isolated from *Lonomia achelous* caterpillar hemolymph. *Blood Coagul Fibrinolysis*, v. 17, n. 6, p. 427-35, Sep 2006. ISSN 0957-5235. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16905945> >.

MACFARLANE, R. G. AN ENZYME CASCADE IN THE BLOOD CLOTTING MECHANISM, AND ITS FUNCTION AS A BIOCHEMICAL AMPLIFIER. *Nature*, v. 202, p. 498-9, May 1964. ISSN 0028-0836. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14167839> >.

MARCINKIEWICZ, C. Functional characteristic of snake venom disintegrins: potential therapeutic implication: *Current Pharmaceutical Design*. 11: 815 - 827 p. 2005

MARCINKIEWICZ, C.; WEINREB, P. H.; CALVETE, J. J. A Potent Selective Inhibitor of $\alpha 1\beta 1$ Integrin *in Vitro* and Angiogenesis *in Vivo* 2003.

MATSUI, T.; FUJIMURA, Y.; TITANI, K. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochim Biophys Acta*, v. 1477, n. 1-2, p. 146-56, Mar 2000. ISSN 0006-3002. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708855> >.

MCCLEARY, R. J.; KINI, R. M. Non-enzymatic proteins from snake venoms: a gold mine of pharmacological tools and drug leads. *Toxicon*, v. 62, p. 56-74, Feb 2013. ISSN 1879-3150. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23058997> >.

MCCLEARY, R. J. R.; KINI, R. M. Non-enzymatic proteins from snake venoms: A gold mine of pharmacological tools and drug leads. *Toxicon*, v. 62, n. 0, p. 56-74, 2// 2013. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010112007519> >.

MCKIE, P. M.; SANGARALINGHAM, S. J.; BURNETT, J. C. CD-NP: an innovative designer natriuretic peptide activator of particulate guanylyl cyclase receptors for cardiorenal disease. *Curr Heart Fail Rep*, v. 7, n. 3, p. 93-9, Sep 2010. ISSN 1546-9549. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20582736> >.

MEHTA, D.; MALIK, A. B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*, v. 86, n. 1, p. 279-367, Jan 2006. ISSN 0031-9333. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371600> >.

MENGE, T. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit endothelial proliferation and angiogenesis via cell-cell contact through modulation of the VE-Cadherin/ β -catenin signaling pathway. *Stem Cells Dev*, v. 22, n. 1, p. 148-57, Jan 2013. ISSN 1557-8534. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734943> >.

MINTON, K. Cell adhesion: Winning mechanism for angiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, v. 15, n. 11, p. 702, Nov 2014. ISSN 1471-0080. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25315274> >.

MITOSOS, S. et al. Therapeutic angiogenesis for myocardial ischemia revisited: basic biological concepts and focus on latest clinical trials. *Angiogenesis*, v. 15, n. 1, p. 1-22, 2012// 2012. ISSN 1573-7209. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10456-011-9240-2> >.

MORITA, T. C-type lectin-related proteins from snake venoms. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, v. 4, n. 4, p. 357-73, Dec 2004. ISSN 1568-0061. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578958> >.

MOUSSEAU, Y. et al. In vitro 3D angiogenesis assay in egg white matrix: comparison to Matrigel, compatibility to various species, and suitability for drug testing. *Lab Invest*, v. 94, n. 3, p. 340-9, Mar 2014. ISSN 1530-0307. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395110> >.

MUKHERJEE, A. K. et al. Characterization of a pro-angiogenic, novel peptide from Russell's viper (*Daboia russelii russelii*) venom. *Toxicon*, v. 77, p. 26-31, Jan 2014. ISSN 1879-3150. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184153> >.

_____. Apoptosis induction in human breast cancer (MCF-7) cells by a novel venom L-amino acid oxidase (Rusvinoxidase) is independent of its enzymatic activity and is accompanied by caspase-7 activation and reactive oxygen species production. *Apoptosis*, v. 20, n. 10, p. 1358-72, Oct 2015. ISSN 1573-675X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319994> >.

MUNDY, H. R. et al. A randomized controlled study of modified cobratoxin in adrenomyeloneuropathy. *Neurology*, v. 61, n. 4, p. 528-30, Aug 2003. ISSN 1526-632X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12939429> >.

NASCIMENTO-SILVA, V. et al. A pro-inflammatory profile of endothelial cell in *Lonomia obliqua* envenomation: *Toxicon* 60: 50-60 p. 2012.

NIELSEN, V. G. Ancrod revisited: viscoelastic analyses of the effects of Calloselasma rhodostoma venom on plasma coagulation and fibrinolysis. J Thromb Thrombolysis, v. 42, n. 2, p. 288-93, Aug 2016. ISSN 1573-742X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905070> >.

NOWATZKI, J. et al. Brown spider (*Loxosceles intermedia*) venom triggers endothelial cells death by anoikis. Toxicon, v. 60, n. 3, p. 396-405, Sep 2012. ISSN 1879-3150. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538195> >.

OLFA, K.-Z. et al. Lebestatin, a disintegrin from *Macrovipera* venom, inhibits integrin-mediated cell adhesion, migration and angiogenesis. Lab Invest, v. 85, n. 12, p. 1507-1516, 10/03/online 2005. ISSN 0023-6837. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3700350> >.

PALTA, S.; SAROA, R.; PALTA, A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth, v. 58, n. 5, p. 515-23, Sep 2014. ISSN 0019-5049. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535411> >.

PARK, M. H. et al. Snake venom toxin inhibits cell growth through induction of apoptosis in neuroblastoma cells. Arch Pharm Res, v. 32, n. 11, p. 1545-54, Nov 2009. ISSN 0253-6269. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091267> >.

PFISTERER, L.; KORFF, T. Spheroid-Based In Vitro Angiogenesis Model. Methods Mol Biol, v. 1430, p. 167-77, 2016. ISSN 1940-6029. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172953> >.

PHILLIPS-MASON, P. J.; CRAIG, S. E.; BRADY-KALNAY, S. M. A protease storm cleaves a cell-cell adhesion molecule in cancer: multiple proteases converge to regulate PTPmu in glioma cells. J Cell Biochem, v. 115, n. 9, p. 1609-23, Sep 2014. ISSN 1097-4644. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771611> >.

PINTO, A. F.; SILVA, K. R.; GUIMARÃES, J. A. Proteases from *Lonomia obliqua* venomous secretions: comparison of procoagulant, fibrin(ogen)olytic and amidolytic activities. *Toxicon*, v. 47, n. 1, p. 113-21, Jan 2006. ISSN 0041-0101. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360724> >.

PINTO, A. F. M. et al. *Lonomia obliqua* venom: In vivo effects and molecular aspects associated with the hemorrhagic syndrome. *Toxicon*, v. 56, n. 7, p. 1103-1112, 12/15/ 2010. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010110000279> >.

PLEBANI, M. Proteomics: the next revolution in laboratory medicine? *Clin Chim Acta*, v. 357, n. 2, p. 113-22, Jul 2005. ISSN 0009-8981. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15941565> >.

RAMJAUN, A. R.; HODIVALA-DILKE, K. The role of cell adhesion pathways in angiogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*, v. 41, n. 3, p. 521-30, Mar 2009. ISSN 1878-5875. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762270> >.

RAMOS, O. P. et al. A novel $\alpha v\beta 3$ -blocking disintegrin containing the RGD motive, DisBa-01, inhibits bFGF-induced angiogenesis and melanoma metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis*, v. 25, p. 53-64, 2008. ISSN 1.

REID, P. F. Alpha-cobratoxin as a possible therapy for multiple sclerosis: a review of the literature leading to its development for this application. *Crit Rev Immunol*, v. 27, n. 4, p. 291-302, 2007. ISSN 1040-8401. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197810> >.

REIS, C. V. et al. In Vivo Characterization of Lopap, a Prothrombin Activator Serine Protease from the *Lonomia obliqua* Caterpillar Venom. *Thrombosis Research*, v. 102, n. 5, p. 437-443, 6/1/ 2001. ISSN 0049-3848. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384801002687> >.

_____. A Ca⁺⁺ activated serine protease (LOPAP) could be responsible for the haemorrhagic syndrome caused by the caterpillar *Lonomia obliqua*. *The Lancet*, v. 353, n. 9168, p. 1942, 6/5/ 1999. ISSN 0140-6736. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673699017778> >.

_____. A Prothrombin Activator Serine Protease from the *Lonomia obliqua* Caterpillar Venom (Lopap): Biochemical Characterization. *Thrombosis Research*, v. 102, n. 5, p. 427-436, 6/1/ 2001. ISSN 0049-3848. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384801002651> >.

ROSE, R. A. CD-NP, a chimeric natriuretic peptide for the treatment of heart failure. *Curr Opin Investig Drugs*, v. 11, n. 3, p. 349-56, Mar 2010. ISSN 2040-3429. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178049> >.

SCHULTE, D. et al. Stabilizing the VE-cadherin-catenin complex blocks leukocyte extravasation and vascular permeability. *EMBO J*, v. 30, n. 20, p. 4157-70, Oct 2011. ISSN 1460-2075. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857650> >.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, M. D. S. S. Situação Epidemiológica das Zoonoses de Interesse à Saúde Pública. p.21-22. 2010

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação <http://portalsinan.saude.gov.br/dados-epidemiologicos-sinan>: 09/09/2016 2016.

SMITH, C. G.; VANE, J. R. The discovery of captopril. *FASEB J*, v. 17, n. 8, p. 788-9, May 2003. ISSN 1530-6860. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724335> >.

SPADACCI-MORENA, D. D. et al. The urticating apparatus in the caterpillar of *Lonomia obliqua* (Lepidoptera: Saturniidae). *Toxicon*, v. 119, p. 218-24, Sep 2016. ISSN 1879-3150. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27319295> >.

STATON, C. A.; REED, M. W.; BROWN, N. J. A critical analysis of current in vitro and in vivo angiogenesis assays. *Int J Exp Pathol*, v. 90, n. 3, p. 195-221, Jun 2009. ISSN 1365-2613. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19563606> >.

SWENSON, S. et al. Contortrostatin, a snake venom disintegrin with anti-angiogenic and anti-tumor activity. *Pathophysiol Haemost Thromb*, v. 34, n. 4-5, p. 169-76, 2005. ISSN 1424-8832. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707922> >.

SWENSON, S.; RAMU, S.; MARKLAND, F. S. Anti-angiogenesis and RGD-containing snake venom disintegrins: *Current Pharmaceutical Design*. 13: 2860–2871 p. 2007.

VALENTIN, E.; LAMBEAU, G. Increasing molecular diversity of secreted phospholipases A2 and their receptors and binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1488, n. 1–2, p. 59-70, 10/31/ 2000. ISSN 1388-1981. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388198100001104> >.

VANDENBROUCKE ST AMANT, E. et al. PKC α activation of p120-catenin serine 879 phospho-switch disassembles VE-cadherin junctions and disrupts vascular integrity. *Circ Res*, v. 111, n. 6, p. 739-49, Aug 2012. ISSN 1524-4571. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22798526> >.

VEIGA, A. B.; PINTO, A. F.; GUIMARÃES, J. A. Fibrinolytic and procoagulant activities in the hemorrhagic syndrome caused by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Thromb Res*, v. 111, n. 1-2, p. 95-101, 2003. ISSN 0049-3848. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644086> >.

VEIGA, A. B. G.; BLOCHTEIN, B.; GUIMARÃES, J. A. Structures involved in production, secretion and injection of the venom produced by the caterpillar *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae). *Toxicon*, v. 39, n. 9, p. 1343-1351, 9// 2001. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010101000861> >.

VEIGA, A. B. G. et al. A catalog for the transcripts from the venomous structures of the caterpillar *Lonomia obliqua*: Identification of the proteins potentially involved in the coagulation disorder and hemorrhagic syndrome. *Gene*, v. 355, n. 0, p. 11-27, 8/1/ 2005. ISSN 0378-1119. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111905002556> >.

VERDES, A. et al. From Mollusks to Medicine: A Venomics Approach for the Discovery and Characterization of Therapeutics from Terebridae Peptide Toxins. *Toxins (Basel)*, v. 8, n. 4, 2016. ISSN 2072-6651. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27104567> >.

VERSTEEG, H. H. et al. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*, v. 93, n. 1, p. 327-58, Jan 2013. ISSN 1522-1210. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303912> >.

VETTER, I. et al. Venomics: a new paradigm for natural products-based drug discovery. *Amino Acids*, v. 40, n. 1, p. 15-28, 2011// 2011. ISSN 1438-2199. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-010-0516-4> >.

VYAS, V. K. et al. Therapeutic potential of snake venom in cancer therapy: current perspectives. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 3, n. 2, p. 156-162, 11/04/received 12/28/accepted 2013. ISSN 2221-1691. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627178/> >.

WAISMAM, K. et al. Lopap: a non-inflammatory and cytoprotective molecule in neutrophils and endothelial cells. *Toxicon*, v. 53, n. 6, p. 652-9, May 2009. ISSN 0041-0101. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19673080> >.

WANG, L.; GUO, X. L. Molecular regulation of galectin-3 expression and therapeutic implication in cancer progression. *Biomed Pharmacother*, v. 78, p. 165-71, Mar 2016. ISSN 1950-6007. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898438> >.

WANG, Y. et al. Regulation of proliferation, angiogenesis and apoptosis in hepatocellular carcinoma by miR-26b-5p. *Tumour Biol*, Feb 2016. ISSN 1423-0380. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26891666> >.

WARRELL, D. A. Snake bite. *The Lancet*, v. 375, n. 9708, p. 77-88, // 2010. ISSN 0140-6736. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609617542> >. Accessed on: 2010/1/8/.

WILLIAMS, D. et al. The Global Snake Bite Initiative: an antidote for snake bite. *The Lancet*, v. 375, n. 9708, p. 89-91, // 2010. ISSN 0140-6736. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609611594> >. Accessed on: 2010/1/8/.

XU, J. M. et al. Cobrotoxin-containing analgesic compound to treat chronic moderate to severe cancer pain: results from a randomized, double-blind, cross-over study and from an open-label study. *Oncol Rep*, v. 16, n. 5, p. 1077-84, Nov 2006. ISSN 1021-335X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17016596> >.

YANG, D. et al. EphrinB2/EphB4 pathway in postnatal angiogenesis: a potential therapeutic target for ischemic cardiovascular disease. *Angiogenesis*, v. 19, n. 3, p. 297-309, 2016// 2016. ISSN 1573-7209. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10456-016-9514-9> >.

YAU, T. et al. Lectins with potential for anti-cancer therapy. *Molecules*, v. 20, n. 3, p. 3791-810, 2015. ISSN 1420-3049. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730388> >.

YEH, C. H. et al. Agkistin, a snake venom-derived glycoprotein Ib antagonist, disrupts von Willebrand factor-endothelial cell interaction and inhibits angiogenesis.: *J Biol Chem*. 275: 18615–18618 p. 2000.

YOSHIDA, W. B. et al. Ximelagatran versus warfarin for prophylaxis of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: systematic review of randomized controlled

trials. Sao Paulo Med J, v. 124, n. 6, p. 355-61, Nov 2006. ISSN 1516-3180. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322960> >.

ZAKERI, R.; BURNETT, J. C. Designer natriuretic peptides: a vision for the future of heart failure therapeutics. Can J Physiol Pharmacol, v. 89, n. 8, p. 593-601, Aug 2011. ISSN 1205-7541. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21815778> >.

ZAKRAOUI, O. et al. Lebein, a snake venom disintegrin, suppresses human colon cancer cells proliferation and tumor-induced angiogenesis through cell cycle arrest, apoptosis induction and inhibition of VEGF expression. Mol Carcinog, Jan 2016. ISSN 1098-2744. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26824338> >.

ZANNIN, M. et al. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, Southern Brazil. Thrombosis and Haemostasis, v. 89, n. 2, p. 355-364, 2003. ISSN 0340-6245. Available at: < <http://www.schattauer.de/t3page/1214.html?manuscript=3367&L=1> >.

ZELANIS, A. et al. Snake venom serine proteinases specificity mapping by proteomic identification of cleavage sites. J Proteomics, v. 113, p. 260-7, Jan 2015. ISSN 1876-7737. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452133> >.

ZHANG, P. et al. CD44 variant, but not standard CD44 isoforms, mediate disassembly of endothelial VE-cadherin junction on metastatic melanoma cells. FEBS Lett, v. 588, n. 24, p. 4573-82, Dec 2014. ISSN 1873-3468. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447529> >.

7. CURRICULUM VITAE resumido

MAGNUSSON, A.S.

1. DADOS PESSOAIS

Nome: Alessandra Selinger Magnusson

Local e data de nascimento: Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil em 13 de setembro de 1985.

Endereço profissional: Núcleo de Pesquisa Básica em Odontologia,

Rua Ramiro Barcelos 2492, Sala 503.

CEP 90035-004

Porto Alegre, RS, Brasil.

Telefone profissional: + 55 51 33085011

E-mail: alessandra.magnusson@gmail.com

2. FORMAÇÃO

2007 – 2013 Graduação em Farmácia.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil.

2006 – 2008 Curso técnico/profissionalizante em Técnico em Biotecnologia.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil.

3. ESTÁGIOS:

08/2007 - 07/2008 Estágios de Iniciação Científica, Instituto de Ciências Básicas e da Saúde, orientador Prof. Dr Carlos Severo Dutra Filho. Erros inatos do metabolismo: estudo dos mecanismos neurotóxicos de aminoacidopatias e acidemias orgânicas.

4. EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL OU DIDÁTICA ANTERIOR

2009 – Atual Enquadramento Funcional: Técnica de Laboratório, Carga horária: 40, Serviços técnicos especializados. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

5. ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS

1. DAROIT, NATÁLIA BATISTA ; VISIOLI, FERNANDA ; **MAGNUSSON, ALESSANDRA SELINGER** ; VIEIRA, GEILA RADUNZ ; RADOS, PANTELIS VARVAKI . Cell phone radiation effects on cytogenetic abnormalities of oral mucosal cells. *Brazilian oral research*. 29, p. 1-8, 2015.

2. COELHO, FERNANDA HACK ; SALVADORI, GABRIELA ; RADOS, PANTELIS VARVAKI ; **MAGNUSSON, ALESSANDRA** ; DANILEVICZ, CHRIS KREBS ; MEURER, LUISE ; MARTINS, MANOELA DOMINGUES . Topical Aloe Vera (*Aloe barbadensis Miller*) Extract Does Not Accelerate the Oral Wound Healing in Rats. PTR. *Phytotherapy Research*, v. 29, 2015.

3. DA SILVA, ALESSANDRA DUTRA ; NÓBREGA, THAÍSE GOMES E ; SAUDADES, ANNEMARIE WARSTAT ; OTERO, MARIA INÊS ; DANILEVICZ, CHRIS KREBS ; **MAGNUSSON, ALESSANDRA SELINGER** ; SARAIVA HOMEM DE CARVALHO, ANA LUISA ; RADOS, PANTELIS VARVAKI ; CARRARD, VINICIUS COELHO ; VISIOLI, FERNANDA ; SANT'ANA FILHO, MANOEL . Ameloblastic neoplasia spectrum: a cross-sectional study of MMPS expression and proliferative activity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 121, p. 396-401, 2015.

4. WEBBER, L. ; PELLICOLI, A. ; MAGNUSSON, A. ; DANILEVICZ, C. ; BUENO, C. ; FILHO, M. S. ; RADOS, P. ; CARRARD, V. . Nuclear changes in oral mucosa of alcoholics and crack cocaine users. *Human & Experimental Toxicology*, v. 35, p. 184-193, 2015.

5. MATHEUS, P. D. ; MARASCHIN, B. J. ; **MAGNUSSON, A. S.** ; MARTINS, M. D. ; RADOS, P. V. ; SANT'ANA FILHO, M. ; CARRARD, V. C. . Cell proliferation rate in clinically normal oral mucosa of crack cocaine users and alcoholics. *Current Topics in Toxicology*, v. 9, p. 1-13, 2014.

6. WAGNER, VIVIAN PETERSEN ; MEURER, LUISE ; MARTINS, MARCO ANTONIO TREVIZANI ; DANILEVICZ, CHRIS KREBS ; **MAGNUSSON, ALESSANDRA SELINGER** ; MARQUES, MÁRCIA MARTINS; FILHO, MANOEL SANT'ANA ; SQUARIZE, CRISTIANE HELENA ; MARTINS, MANOELA DOMINGUES . Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. *Journal of Biomedical Optics*, v. 18, p. 128002, 2013.

7. PEDERZOLLI, CAROLINA DIDONET ; MESCKA, CAROLINE PAULA ; **MAGNUSSON, ALESSANDRA SELINGER** ; DECKMANN, KÁTIA BUENO ; SOUZA STRECK, EVELISE ; SGARAVATTI, ÂNGELA MALYSZ ; SGARBI, MIRIAN BONALDI ; WYSE, ANGELA T. S. ; WANNMACHER, CLOVIS M. D. ; WAJNER, MOACIR ; DUTRA-FILHO, CARLOS S. . N-acetylaspartic acid impairs enzymatic antioxidant defenses and enhances hydrogen peroxide concentration in rat brain. *Metabolic Brain Disease*, v. 25, p. 251-259, 2010.

8. SGARAVATTI, ÂNGELA M ; **MAGNUSSON, A. S.** ; OLIVEIRA, AMANDA S. ; MESCKA, CAROLINE P. ; ZANIN, FERNANDA ; SGARBI, MIRIAN B. ; PEDERZOLLI, CAROLINA D. ; WYSE, ANGELA T. S. ; WANNMACHER, CLÓVIS M. D. ; WAJNER, MOACIR ; DUTRA-FILHO, CARLOS S. . Effects of 1,4-butanediol administration on oxidative stress in rat brain: Study of the neurotoxicity of α -hydroxybutyric acid in vivo. *Metabolic Brain Disease*, v. 24, p. 271-282, 2009.

9. SGARAVATTI, ÂNGELA M. ; **MAGNUSSON, ALESSANDRA S.** ; OLIVEIRA, AMANDA S. ; ROSA, ANDRÉA P. ; MESCKA, CAROLINE PAULA ; ZANIN, FERNANDA R. ; PEDERZOLLI, CAROLINA D. ; WYSE, ANGELA T. S. ; WANNMACHER, CLÓVIS M. D. ; WAJNER, MOACIR ; DUTRA-FILHO, CARLOS SEVERO . Tyrosine administration decreases glutathione and stimulates lipid and protein oxidation in rat cerebral cortex. *Metabolic Brain Disease*, v. 24, p. 415-425, 2009.

6. RESUMOS E TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

1. **MAGNUSSON, ALESSANDRA**; BERNARDI, L. ; PINTO, A. F. M. ; MATTE, B. F. ; LAUREANO, A. M. ; LAMERS, M. L. . EFFECTS OF LONOMIA OBLIQUA VENOM ON ANGIOGENESIS. In: XVIII Meeting of Brazilian Society for Cell Biology, 2016, São Paulo. EFFECTS OF LONOMIA OBLIQUA VENOM ON ANGIOGENESIS, 2016. p. 107-107.

2. BARBOSA, S. ; **MAGNUSSON, ALESSANDRA** ; ALVES, A. M. ; BERNARDI, L. ; LAMERS, M. L. . Analysis of the expression of sox2 and microRNAs in the development of the oral squamous cell carcinoma. In: Simpósio Brasileiro de Matriz Extracelular & VIII International Symposium on Extracellular Matrix, 2015, 2015, Buzios. Analysis of the expression of sox2 and microRNAs in the development of the oral squamous cell carcinoma, 2015. p. 34-34.

3. **MAGNUSSON, A. S.**; TERRA, R. M. S. ; PINTO, A. F. M. ; SASSO, I. R. ; GUIMARAES., J. A. ; LAMERS, M. L. . Lonomia Obliqua venom activity upon extracellular matrix.. In: XI Congress of the Pan-American Section of the International Society on Toxinology, XII Congress of the Brazilian Society of Toxinology, 2013, 2013, Guarujá. Lonomia Obliqua venom activity upon extracellular matrix., 2013.

4. TERRA, R. M. S. ; PINTO, A. F. M. ; **MAGNUSSON, A. S.** ; MENDES, E. M. ; GUIMARAES., J. A. ; LAMERS, M. L. . Lonomia Obliqua venom induces changes on cell migration. In: XI Congress of the Pan-American Section of the International Society on Toxinology, XII Congress of the Brazilian Society of Toxinology, 2013, Guarujá, SP. Lonomia Obliqua venom induce changes on cell migration, 2013. p. 81-82.

5. SILVEIRA, B. S. ; DIAS, T. F. G. ; **MAGNUSSON, A.** ; LAUXEN, I. S. ; SANTANA FILHO, M. ; LAMERS, M. L. . REGULATION OF FOCAL ADHESION KINASE ACTIVITY IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA.. In: 10 th ICCB and 16 th SBBC Meetings, 2012, Rio de Janeiro. REGULATION OF FOCAL ADHESION KINASE ACTIVITY IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA., 2012. p. 93-93.

6. SOUZA, B. C. ; LAMERS, M. L. ; **MAGNUSSON, ALESSANDRA** ; RIBAS, M. E. ; LOPES, A. L. ; TEIXEIRA, B. C. . IMPACT OF PERIODONTAL STATUS ON MUSCLE REPAIR PROCESS OF SEDENTARY AND TRAINED WISTAR RATS. In: 10 th ICCB and 16 th SBBC Meetings, 2012, Rio de Janeiro. IMPACT OF PERIODONTAL STATUS ON MUSCLE REPAIR PROCESS OF SEDENTARY AND TRAINED WISTAR RATS, 2012. p. 99-99.

7. DIAS, O. F. G. ; SILVEIRA, B. S. ; **MAGNUSSON, A.** ; LAUXEN, I. S. ; SANTANA FILHO, M. ; LAMERS, M. L. . MYOSIN II EXPRESSION AND REGULATION ON ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA. In: 10 th ICCB and 16 th SBBC Meetings, 2012, Rio de Janeiro. MYOSIN II EXPRESSION AND REGULATION ON ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA, 2012. p. 91-91.

8. TERRA, R. M. S. ; SASSO, I. R. ; **MAGNUSSON, A. S.** ; GUIMARAES., J. A. ; LAMERS, M. L. ; PINTO, A. F. M. . Extracellular Matrix Degradation by Lonomia obliqua Caterpillar Venom. In: 17th Congress of the European Section of the International Society on Toxinology, 2011, Valencia. Extracellular Matrix Degradation by Lonomia obliqua Caterpillar Venom, 2011.

9. TERRA, R. M. S. ; PINTO, A. F. M. ; SASSO, I. R. ; **MAGNUSSON, A. S.** ; GUIMARAES., J. A. ; LAMERS, M. L. . Lonomia obliqua venom activity upon extracellular matrix. In: XI Brazilian Symposium on Extracellular Matrix and VI International Symposium on Extracellular Matrix, 2011, Buzios - RJ. Lonomia obliqua venom activity upon extracellular matrix., 2011. p. 58-58.

7. Organização de eventos, congressos, exposições e feiras.

1. X Salão Jovem UFRGS. 2015.
2. IX Salão Jovem UFRGS. 2014.
3. Simpósio: Novas Fronteiras da Biologia Celular. 2011.