

Estudos em Biociências e Biotecnologia:

Desafios, Avanços
e Possibilidades

Manuel Simões
(organizador)

 EDITORA
ARTEMIS
2021

Estudos em Biociências e Biotecnologia:

Desafios, Avanços
e Possibilidades

Manuel Simões
(organizador)

 EDITORA
ARTEMIS
2021

2021 by Editora Artemis
Copyright © Editora Artemis
Copyright do Texto © 2021 Os autores
Copyright da Edição © 2021 Editora Artemis



O conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons Atribuição-Não-Comercial NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0). Direitos para esta edição cedidos à Editora Artemis pelos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento, desde que sejam atribuídos créditos aos autores, e sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

A responsabilidade pelo conteúdo dos artigos e seus dados, em sua forma, correção e confiabilidade é exclusiva dos autores. A Editora Artemis, em seu compromisso de manter e aperfeiçoar a qualidade e confiabilidade dos trabalhos que publica, conduz a avaliação cega pelos pares de todos manuscritos publicados, com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

Editora Chefe	Prof ^ª Dr ^ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Executiva	M. ^ª Viviane Carvalho Mocellin
Direção de Arte	M. ^ª Bruna Bejarano
Diagramação	Elisangela Abreu
Organizador	Prof. Dr. Manuel Simões
Imagem da Capa	Vivilweb/123RF
Bibliotecário	Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Conselho Editorial

Prof.^ª Dr.^ª Ada Esther Portero Ricol, *Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría”*, Cuba
Prof. Dr. Adalberto de Paula Paranhos, Universidade Federal de Uberlândia
Prof.^ª Dr.^ª Amanda Ramalho de Freitas Brito, Universidade Federal da Paraíba
Prof.^ª Dr.^ª Ana Clara Monteverde, *Universidad de Buenos Aires*, Argentina
Prof. Dr. Ángel Mujica Sánchez, *Universidad Nacional del Altiplano*, Peru
Prof.^ª Dr.^ª Angela Ester Mallmann Centenaro, Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof.^ª Dr.^ª Begoña Blandón González, *Universidad de Sevilla*, Espanha
Prof.^ª Dr.^ª Carmen Pimentel, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof.^ª Dr.^ª Catarina Castro, Universidade Nova de Lisboa, Portugal
Prof.^ª Dr.^ª Cláudia Padovesi Fonseca, Universidade de Brasília-DF
Prof.^ª Dr.^ª Cláudia Neves, Universidade Aberta de Portugal
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos, Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. David García-Martul, *Universidad Rey Juan Carlos de Madrid*, Espanha
Prof.^ª Dr.^ª Deuzimar Costa Serra, Universidade Estadual do Maranhão
Prof.^ª Dr.^ª Eduarda Maria Rocha Teles de Castro Coelho, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal
Prof. Dr. Eduardo Eugênio Spers, Universidade de São Paulo
Prof. Dr. Eloi Martins Senhoras, Universidade Federal de Roraima
Prof.^ª Dr.^ª Elvira Laura Hernández Carballido, *Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, México
Prof.^ª Dr.^ª Emilas Darlene Carmen Lebus, *Universidad Nacional del Nordeste/ Universidad Tecnológica Nacional*, Argentina



Prof.ª Dr.ª Erla Mariela Morales Morgado, *Universidad de Salamanca*, Espanha
Prof. Dr. Ernesto Cristina, *Universidad de la República*, Uruguay
Prof. Dr. Ernesto Ramírez-Briones, *Universidad de Guadalajara*, México
Prof. Dr. Gabriel Díaz Cobos, *Universitat de Barcelona*, Espanha
Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass, Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Prof.ª Dr.ª Gladys Esther Leoz, *Universidad Nacional de San Luis*, Argentina
Prof.ª Dr.ª Glória Beatriz Álvarez, *Universidad de Buenos Aires*, Argentina
Prof. Dr. Gonçalo Poeta Fernandes, Instituto Politécnico da Guarda, Portugal
Prof. Dr. Gustavo Adolfo Juarez, *Universidad Nacional de Catamarca*, Argentina
Prof.ª Dr.ª Iara Lúcia Tescarollo Dias, Universidade São Francisco
Prof.ª Dr.ª Isabel del Rosario Chiyon Carrasco, *Universidad de Piura*, Peru
Prof.ª Dr.ª Isabel Yohena, *Universidad de Buenos Aires*, Argentina
Prof. Dr. Ivan Amaro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Iván Ramon Sánchez Soto, *Universidad del Bío-Bío*, Chile
Prof.ª Dr.ª Ivânia Maria Carneiro Vieira, Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Javier Antonio Alborno, *University of Miami and Miami Dade College*, USA
Prof. Dr. Jesús Montero Martínez, *Universidad de Castilla - La Mancha*, Espanha
Prof. Dr. João Manuel Pereira Ramalho Serrano, Universidade de Évora, Portugal
Prof. Dr. Joaquim Júlio Almeida Júnior, UniFIMES - Centro Universitário de Mineiros
Prof. Dr. Juan Carlos Mosquera Feijoo, *Universidad Politécnica de Madrid*, Espanha
Prof. Dr. Juan Diego Parra Valencia, *Instituto Tecnológico Metropolitano de Medellín*, Colômbia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Leinig Antonio Perazolli, Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Dr.ª Livia do Carmo, Universidade Federal de Goiás
Prof.ª Dr.ª Luciane Spanhol Bordignon, Universidade de Passo Fundo
Prof. Dr. Luis Vicente Amador Muñoz, *Universidad Pablo de Olavide*, Espanha
Prof.ª Dr.ª Macarena Esteban Ibáñez, *Universidad Pablo de Olavide*, Espanha
Prof. Dr. Manuel Ramiro Rodríguez, *Universidad Santiago de Compostela*, Espanha
Prof. Dr. Marcos Augusto de Lima Nobre, Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Marcos Vinicius Meiado, Universidade Federal de Sergipe
Prof.ª Dr.ª Mar Garrido Román, *Universidad de Granada*, Espanha
Prof.ª Dr.ª Margarida Márcia Fernandes Lima, Universidade Federal de Ouro Preto
Prof.ª Dr.ª Maria Aparecida José de Oliveira, Universidade Federal da Bahia
Prof.ª Dr.ª Maria do Céu Caetano, Universidade Nova de Lisboa, Portugal
Prof.ª Dr.ª Maria do Socorro Saraiva Pinheiro, Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Dr.ª Maria Lúcia Pato, Instituto Politécnico de Viseu, Portugal
Prof.ª Dr.ª Maritza González Moreno, *Universidad Tecnológica de La Habana "José Antonio Echeverría"*, Cuba
Prof.ª Dr.ª Mauriceia Silva de Paula Vieira, Universidade Federal de Lavras
Prof.ª Dr.ª Odara Horta Boscolo, Universidade Federal Fluminense



Prof.ª Dr.ª Patrícia Vasconcelos Almeida, Universidade Federal de Lavras
Prof.ª Dr.ª Paula Arcoverde Cavalcanti, Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rodrigo Marques de Almeida Guerra, Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares, Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Sergio Bitencourt Araújo Barros, Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Sérgio Luiz do Amaral Moretti, Universidade Federal de Uberlândia
Prof.ª Dr.ª Silvia Inés del Valle Navarro, *Universidad Nacional de Catamarca*, Argentina
Prof.ª Dr.ª Teresa Cardoso, Universidade Aberta de Portugal
Prof.ª Dr.ª Teresa Monteiro Seixas, Universidade do Porto, Portugal
Prof. Dr. Turpo Gebera Osbaldo Washington, *Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa*, Peru
Prof. Dr. Valter Machado da Fonseca, Universidade Federal de Viçosa
Prof.ª Dr.ª Vanessa Bordin Viera, Universidade Federal de Campina Grande
Prof.ª Dr.ª Vera Lúcia Vasilévski dos Santos Araújo, Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Wilson Noé Garcés Aguilar, *Corporación Universitaria Autónoma del Cauca*, Colômbia

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

E82 Estudos em biociências e biotecnologia [livro eletrônico] : desafios, avanços e possibilidades / Organizador Manuel Simões. – Curitiba, PR: Artemis, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

Edição bilíngue

ISBN 978-65-87396-50-7

DOI 10.37572/EdArt_211221507

1. Biociência. 2. Biotecnologia. 3. Biomedicina. 4. Bioética.
I. Simões, Manuel.

CDD 574

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

PREFÁCIO

A biotecnologia baseia-se em conhecimentos multidisciplinares fortemente associados às ciências naturais e exatas, e às ciências aplicadas. As ciências biológicas e o seu enquadramento na biotecnologia têm aplicações em grandes áreas de importância socioeconómica, principalmente na medicina humana e animal, ambiente, agronomia e na indústria. Os processos biotecnológicos são caracterizados por usarem células procariotas ou eucariotas, partes das mesmas ou análogos moleculares - com o objetivo de se obterem produtos e serviços. Avanços significativos na biotecnologia surgiram das sinergias estabelecidas entre engenheiros, cientistas e reguladores para transformar descobertas científicas em novos processos e produtos, com impacto socioeconómico. A elevada dinâmica académica e industrial no desenvolvimento de conhecimento em ciências biológicas e biotecnologia é revelador da sua importância. Contudo, a necessidade de atualização dos avanços científicos, em conjugação com a transformação desse novo conhecimento em conteúdo curricular técnico-científico relevante são desafios para um eficaz processo formativo de recursos humanos altamente qualificados. O enquadramento ético e regulamentar de novos processos e produtos é igualmente desafiante.

Este livro foi dividido em quatro partes: a primeira parte reúne capítulos (1 a 6) relacionados com as biociências e a biotecnologia na área biomédica. A segunda parte concentra capítulos (7 a 11) na área do ambiente. A terceira parte é composta pelos capítulos 12 a 14 que se enquadram em aspetos da bioprospeção. A quarta parte contém os capítulos 15 e 16 que abordam aspetos do ensino/aprendizagem em biotecnologia e da bioética, respetivamente. Neste contexto, pretende com este livro contribuir para que estudantes e professores do ensino superior, ligados às biociências e à biotecnologia, quer a nível de graduação quer de pós-graduação, possam ter uma perspetiva de avanços na área. Este livro pode ser também útil a profissionais ligados a setores nos quais as biociências e a biotecnologia têm um papel de relevo, bem como para professores do ensino pré-académico.

Manuel Simões

SUMÁRIO

BIOMEDICINA

CAPÍTULO 1.....1

A DESCOBERTA DA INSULINA CELEBRA 100 ANOS

Maria Teresa Rangel-Figueiredo

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215071

CAPÍTULO 2..... 16

COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE SUSPENSIONES DE NANOTUBOS DE CARBONO CON APLICACIONES BIOMÉDICAS

Arisbel Cerpa-Naranjo

Begoña Ibañez Martínez

Isabel Lado Touriño

Mariana P. Arce


Javier Pérez Piñeiro

Niurka Barrios Bermúdez

María Luisa Rojas Cervantes

Rodrigo Moreno Botella

Sebastián Cerdán García-Esteller

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215072

CAPÍTULO 3.....28

PREMOLARES HUMANOS: ESTUDIO DE FOSITAS INYECTADAS CON COLORANTE Y SU RELACION CON ESTRUCTURAS DENTINALES

Marcela Zaffaroni

Santiago Cueto

Alicia Kohli

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215073

CAPÍTULO 4..... 40

EFFECT OF *Zinnia peruviana* ROOT EXTRACT ON THE PRODUCTION OF MICROBIAL BIOFILMS

Ana Mariel Mohamed

Diego Alberto Cifuentes

Sara Elena Satorres

Claudia Maricel Mattana

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215074

CAPÍTULO 5..... 50

EVALUACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO DE TETRATIOMOLIBDATO DE AMONIO EN LA ENDOMETRIOSIS EXPERIMENTAL

Rocío Ayelem Conforti

María Belén Delsouc

Marilina Casais

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215075

CAPÍTULO 6..... 61

LAS CARDIOPATÍAS, EL EJERCICIO Y SU INTERRELACIÓN AMBIENTAL: REVISION DE LITERATURA

Pedro Jorge Cortes Morales

Eduarda Eugenia Dias de Jesus

Fabricio Faitarone Brasilino

Luis Fernando Rosa

Maria Caroline Marcomini Tezolin

Luana de Andrade Mazia

Gilmar Sidnei Erzinger

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215076

AMBIENTE

CAPÍTULO 7..... 74

MICROFAUNA EM CÓRREGOS DE CABECEIRA DO CERRADO CENTRAL DO BRASIL

Claudia Padovesi-Fonseca

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215077

CAPÍTULO 8..... 85

ESTUDO SOBRE A GERAÇÃO, O PROCESSO SELETIVO E O DESTINO DOS RESÍDUOS SÓLIDOS DO CAMPUS DE PORTO NACIONAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS

Brenda Thais Kalife de Assunção

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215078

CAPÍTULO 9..... 95

TRATAMIENTO BIOLÓGICO EM EFLUENTES DE ÁGUA PARA USINAGEM DE OLIVEIRA

Mariela Beatriz Maldonado

Emiliano Gabriel Fonarsin

Leonel Lisanti

Ariel Marquez

Walter Pirán

Noemi Graciela Maldonado

Pablo Enrique Martín

Daniela Adriana Barrera

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215079

CAPÍTULO 10..... 110

PRODUCCIÓN DE ENMIENDAS ORGÁNICAS A PARTIR DE RESIDUOS ORGÁNICOS Y SU USO EN SUELOS PARA EL MEJORAMIENTO DE LAS PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL SUELO

Jairo Vanegas Gordillo

Daniela Forero Gutiérrez

Paola Navarro Munoz

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150710

CAPÍTULO 11.....132

USO DE ENMIENDAS ORGÁNICAS PRODUCIDAS POR TRATAMIENTO HIDROTHERMAL Y RADIACIÓN POR MICROONDAS DE RESIDUOS ORGÁNICOS EN LA CAPTURA DE CARBONO Y AUMENTO DE MATERIA ORGÁNICA EN SUELOS

Jairo Vanegas Gordillo

Laura Milena Bejarano

Paola Alexandra Aguilar Díaz

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150711

BIOPROSPEÇÃO

CAPÍTULO 12.....154

DETERMINACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE EXTRAPOLISACÁRIDO DE BACTERIAS PROVENIENTES DE RESIDUOS OLIVÍCOLAS

Fodda Assad Robledo

María Alejandra Soloaga

Patricia Alejandra Córdoba

María Celeste Rosso
María de los Ángeles Spano Cruz
Verónica Alejandra Galleguillo
Gema Blanca Reynoso

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150712

CAPÍTULO 13.....163

SESQUITERPENOIDES DE PLANTAS NATIVAS DEL NOROESTE ARGENTINO CON ACCION INSECTICIDA

Susana Beatriz Popich

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150713

CAPÍTULO 14.....177

DORMANT RUPTURE AND HORMONES LEVELS IN *Jatropha curcas* L. AND *Jatropha macrocarpa* GRISEB SEED

Nancy Elisabeth Tavecchio
Lihué Olmedo Sosa
Ana Edit Vigliocco
Oscar Terenti
Erika Ayelen Escudero
Hilda Pedranzani

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150714

ENSINO E ÉTICA EM BIOTECNOLOGIA

CAPÍTULO 15.....190

DESAFIOS NO ENSINO DA CIÊNCIA E TECNOLOGIA DOS BIOFILMES

Manuel Simões
Lúcia Chaves Simões
Conceição Fernandes
Maria José Saavedra

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150715

CAPÍTULO 16.....199

BIOÉTICA EN LA FORMACIÓN EN MEDICINA

Julia Susana Elbaba

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150716

SOBRE O ORGANIZADOR.....	206
ÍNDICE REMISSIVO	207

CAPÍTULO 5

EVALUACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO DE TETRATIOMOLIBDATO DE AMONIO EN LA ENDOMETRIOSIS EXPERIMENTAL¹

Data de submissão: 30/09/2021

Data de aceite: 15/10/2021

Marilina Casais

Laboratorio de Biología de la Reproducción
(LaBiR)
Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia
Universidad Nacional de San Luis (UNSL)
Instituto Multidisciplinario de Investigaciones
Biológicas de San Luis (IMIBIO-SL)
CONICET
San Luis, Argentina
<https://orcid.org/0000-0003-4334-5845>

Rocío Ayelem Conforti

Laboratorio de Biología de la Reproducción
(LaBiR)
Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia
Universidad Nacional de San Luis (UNSL)
Instituto Multidisciplinario de Investigaciones
Biológicas de San Luis (IMIBIO-SL)
CONICET
San Luis, Argentina
<https://orcid.org/0000-0002-3434-2178>

María Belén Delsouc

Laboratorio de Biología de la Reproducción
(LaBiR)
Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia
Universidad Nacional de San Luis (UNSL)
Instituto Multidisciplinario de Investigaciones
Biológicas de San Luis (IMIBIO-SL)
CONICET
San Luis, Argentina
<https://orcid.org/0000-0002-2556-1205>

RESUMEN: La endometriosis (EDT) se define como el crecimiento de tejido tipo endometrial fuera de la cavidad uterina. Se trata de una enfermedad crónica, estrógeno dependiente, que afecta al 5-15% de las mujeres en edad reproductiva. Esta patología aún no tiene cura y los tratamientos actuales suelen presentar efectos secundarios indeseados. Recientemente, nuestro grupo de investigación informó correlación positiva entre los niveles de cobre (Cu) en fluido peritoneal (FP) y el volumen de las lesiones inducidas en ratones. También existen reportes de otros autores sobre niveles elevados de Cu en muestras de pacientes con EDT. En muchos cánceres, la desregulación en la homeostasis de Cu promueve la progresión tumoral. Por consiguiente, nuestro objetivo fue evaluar el impacto de tetratiomolibdato de amonio (TM, quelante de Cu) en la progresión de la EDT experimental. Veintiún ratones hembra C57BL/6 se dividieron en tres grupos:

¹ Este trabajo fue presentado en la IV Reunión Conjunta de Sociedades de Biología de la República Argentina. Un resumen del mismo fue publicado en Revista Biocell 2021; 45(3). ISSN 1667-5746.

Sham (cirugía placebo), EDT y EDT+TM. La inducción de la EDT se realizó mediante transferencia autóloga de tejido uterino al mesenterio intestinal. El grupo EDT+TM recibió 0,70 mg de TM/día/ratón en el agua de bebida durante tres semanas, comenzando el día 8 postoperatorio. Luego de un mes de inducida la patología, los ratones fueron sacrificados. Las lesiones fueron identificadas, contadas, medidas con calibre y pesadas. También se recolectó FP para la determinación de estradiol por quimioluminiscencia. El tratamiento con TM redujo el peso y volumen de las lesiones establecidas en ratones, en comparación con el grupo EDT ($p < 0,05$). Además, el quelante de Cu disminuyó la concentración de estradiol, logrando un nivel similar al dosado en el grupo Sham ($p < 0,05$). Esta hormona mostró correlación positiva con el volumen de los implantes ($r = 0,5644$, $p < 0,05$). En conclusión, nuestro trabajo muestra resultados prometedores para continuar con el estudio del TM como posible terapia para la EDT.

PALABRAS CLAVE: Endometriosis. estradiol. Cobre. Tetratiomolibdato de amonio.

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF AMMONIUM TETRATHIOMOLYBDATE IN EXPERIMENTAL ENDOMETRIOSIS

ABSTRACT: Endometriosis (EDT) is defined as the growth of endometrial-like tissue outside the uterine cavity. It is a chronic, estrogen-dependent disease that affects 5-15% of women of reproductive age. This pathology still has no cure, and current treatments often have unwanted side effects. Recently, our research group reported a positive correlation between copper (Cu) levels in peritoneal fluid (PF) and the volume of induced lesions in mice. There are also reports by other authors on elevated Cu in samples from patients with EDT. In many cancers, dysregulation in Cu homeostasis promotes tumor progression. Therefore, our aim was to evaluate the impact of ammonium tetrathiomolybdate (TM, Cu chelator) on the progression of experimental EDT. Twenty-one female C57BL/6 mice were divided into three groups: Sham (placebo surgery), EDT, and EDT+TM. The EDT induction was performed by autologous transfer of uterine tissue to the intestinal mesentery. The EDT+TM group received 0.70 mg of TM/day/mouse in the drinking water for three weeks, starting on postoperative day 8. After one month of induction of the pathology, the mice were sacrificed. The lesions were identified, counted, measured with calipers, and weighed. PF was also collected for the determination of estradiol by chemiluminescence. Treatment with TM reduced the weight and volume of established lesions in mice compared to the EDT group ($p < 0.05$). Furthermore, the Cu chelator decreased the estradiol concentration, reaching a level similar to those of the Sham group ($p < 0.05$). This hormone showed a positive correlation with the volume of the implants ($r = 0.5644$, $p < 0.05$). In conclusion, our work shows promising results to continue with the study of TM as a possible therapy for EDT.

KEYWORDS: Endometriosis. Estradiol. Copper. Ammonium tetrathiomolybdate.

1 INTRODUCCIÓN

La endometriosis (EDT) se define clásicamente como una enfermedad ginecológica crónica y progresiva, caracterizada por el establecimiento y crecimiento de tejido tipo endometrial (glandular y estromal) fuera de la cavidad uterina. Estos implantes

endometriósicos responden a hormonas sexuales y originan microsangrados que producen un foco inflamatorio constante. En consecuencia, la EDT es la causa más común de dolor pélvico crónico. También se han descrito otros síntomas como dismenorrea, dispareunia, disuria y subfertilidad, lo que repercute negativamente en la calidad de vida de las pacientes (Bulun y cols., 2019). Dado que afecta el metabolismo en el hígado y el tejido adiposo, conduce a inflamación generalizada y altera la expresión de genes en el cerebro causando sensibilización al dolor y trastornos del estado de ánimo, ahora se la considera una enfermedad sistémica en lugar de una enfermedad exclusiva de la zona pélvica (Taylor y cols., 2021).

La EDT afecta al 5-15% de las mujeres en edad reproductiva en todo el mundo y aún no existe una cura. Las estrategias de tratamiento se limitan a la resección quirúrgica de las lesiones o a la supresión de la función ovárica y la acción del estradiol. Sin embargo, los síntomas reaparecen en el 20-40% de los casos después de la cirugía, y la supresión ovárica a largo plazo suele ser ineficaz, suprime la fertilidad y un estado hipoestrogénico tiene efectos secundarios no deseados. Existe, por lo tanto, una necesidad clínica insatisfecha de nuevos tratamientos, principalmente no hormonales, que permitan controlar los procesos que favorecen la progresión de la EDT (McKinnon y cols., 2016; Rogers y cols., 2017).

Los desequilibrios en la homeostasis de elementos traza parecen desempeñar un papel importante en la progresión de la EDT (Turgut y cols., 2013; Pollack y cols., 2013; Rzymiski y cols., 2015). Nuestro grupo de investigación demostró que los niveles de cobre (Cu) en el fluido peritoneal (FP) se correlacionan positivamente con el volumen de las lesiones tipo endometriósicas inducidas en ratón (Delsouc y cols., 2019). También existen reportes de niveles elevados de Cu en muestras de suero y orina de pacientes con EDT (Turgut y cols., 2013; Pollack y cols., 2013). Cu ha sido asociado particularmente con el estrés oxidativo en esta patología. Sin embargo, en otras patologías proliferativas, se ha demostrado que la desregulación de la homeostasis de Cu está implicada en múltiples aspectos de la progresión tumoral, incluida la proliferación celular, la angiogénesis y la metástasis (Denoyer y cols., 2015; Lelièvre y cols., 2020). Además, puede potenciar la acción estrogénica, favoreciendo la proliferación de células tumorales dependientes de estradiol (Darbre, 2006). Por consiguiente, una modalidad terapéutica que permita reducir los niveles de Cu en EDT resulta un enfoque novedoso para el tratamiento médico de la afección.

El tetratiomolibdato de amonio (TM; $[\text{NH}_4]_2\text{MoS}_4$) es un quelante de Cu de rápida acción y buen perfil de seguridad, que se está investigando como estrategia contra el cáncer debido a sus propiedades antiangiogénicas y antiproliferativas (Brewer y cols.,

2000; Pan y cols., 2002; Cox y cols., 2003; Redman y cols., 2003; Chan y cols., 2017; Xu y cols., 2018). Lo distingue de otros quelantes de Cu su mecanismo de acción dual: por una parte, TM interfiere en la absorción de Cu a nivel gastrointestinal y, por otra parte, forma un complejo tripartito estable con la albúmina sérica y el Cu libre en el torrente sanguíneo, reduciendo la carga de Cu en el paciente.

Hasta ahora, ningún trabajo previo ha analizado los efectos de TM sobre la EDT teniendo en cuenta que, al igual que el cáncer, esta patología se caracteriza por la invasión celular y el crecimiento sin restricciones, el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y la disminución del número de células apoptóticas. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el impacto de TM en la progresión de la EDT experimental.

2 MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratones hembra de la cepa C57BL/6 de dos meses de edad, con un peso de 19-21 g. Las colonias de cría se establecieron en el Bioterio de la Universidad Nacional de San Luis (San Luis, Argentina) bajo rigurosas condiciones de luz (12 h de luz, 12 h de oscuridad), temperatura controlada (22 ± 2 °C), con la administración de agua estéril y comida *ad libitum*. Todos los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con la *Guide for the care and use of laboratory animals of the National Institutes of Health*. El estudio en animales fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (CICUA) de la Universidad Nacional de San Luis (Protocolo N° B-304/19).

2.1 INDUCCIÓN QUIRÚRGICA DE LA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL EN RATONES

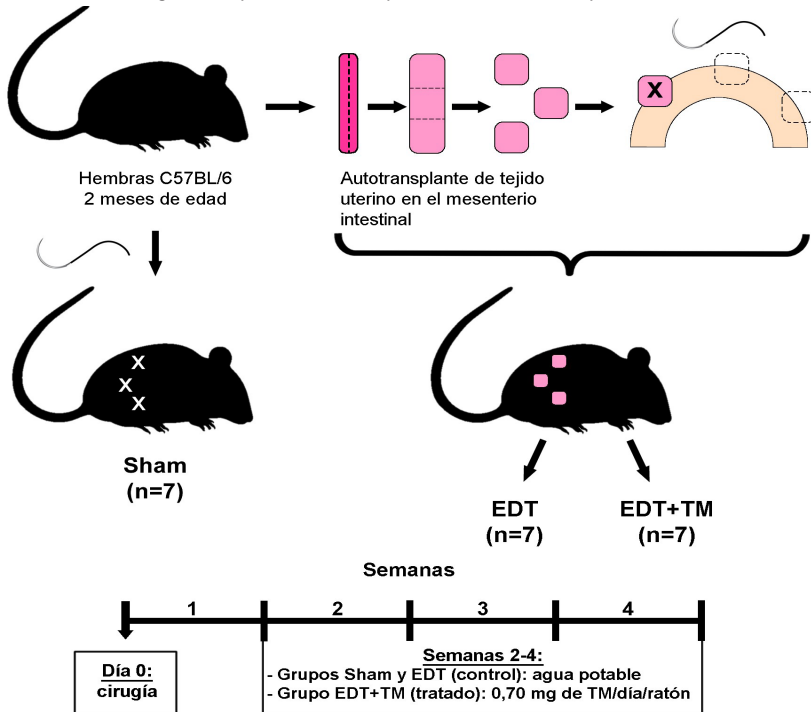
Veintiún ratones hembra se dividieron aleatoriamente en tres grupos: 1) Sham (cirugía placebo), 2) EDT (ratones con EDT inducida) y 3) EDT+TM (ratones con EDT inducida, tratados con TM). Primero, los animales fueron anestesiados con 100 mg/kg de ketamina (Holliday Scott, Buenos Aires, Argentina) y 10 mg/kg de xilacina (Richmond, Buenos Aires, Argentina) administrados vía intraperitoneal. Posteriormente, se hizo una incisión ventral media y se extrajo el cuerno uterino derecho del animal, el cual se colocó en medio DMEM-F12 (Gibco, Life Sciences, Great Island, NY, EE. UU.). Luego, el cuerno uterino se abrió longitudinalmente y se cortó en tres piezas cuadradas de aproximadamente 4 mm² cada una, las cuales se suturaron al mesenterio intestinal con un solo punto (Supralon 6-0, Ethicon, Somerville, Nueva Jersey). En ratones pertenecientes al grupo Sham, se realizaron tres suturas en el mesenterio intestinal sin la adición de tejido (Figura 1). Por último, el área se hidrató con solución fisiológica estéril suplementada con antibiótico-antimicótico y el abdomen de los animales se cerró con el mismo material de sutura y puntos contiguos.

2.2 ADMINISTRACIÓN DE TM

Se verificó y registró el consumo diario de agua de cada ratón durante 10 días (Cox y cols., 2003). A partir de esa información, cada animal del grupo EDT+TM recibió TM (catálogo #323446; Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EE.UU) diariamente en agua potable estéril (dosis óptima: 0,7 mg/día/ratón; Cox y cols., 2003), desde el día 8 postoperatorio hasta el día de la eutanasia. Los animales de los grupos Sham y EDT recibieron sólo agua potable estéril (Figura 1). Para controlar que no ocurriera deficiencia severa de Cu en ratones tratados con TM, semanalmente se verificó que el peso de cada animal no disminuyera más del 10% del valor inicial y que el hematocrito no disminuyera por debajo del 80% de la línea base (Brewer y cols., 2000, Brewer y cols., 2003).

Luego de un mes de inducida la EDT, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical, en estadio de diestro. Inmediatamente, se abrió un pequeño orificio medioventral a través del cual 1,5 mL de buffer fosfato salino se inyectó en la cavidad peritoneal de cada animal. El FP se recogió y se centrifugó a 250 g durante 10 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes se almacenaron a -80 °C hasta la determinación de estradiol. Finalmente, se abrió completamente el abdomen para tener acceso a las lesiones tipo endometriósicas presentes en los animales inducidos.

Figura 1. Representación esquemática del diseño experimental.



Protocolo CICUA-FQByF-UNSL: B-304/19

2.3 EVALUACIÓN MACROSCÓPICA DE LOS IMPLANTES

Las lesiones fueron identificadas, contadas y medidas con calibre en dos diámetros perpendiculares para el cálculo del volumen, mediante la siguiente ecuación: $V = (4/3) \pi r_1^2 r_2$ (r_1 y r_2 son los radios y $r_1 < r_2$). Luego, fueron pesadas utilizando una balanza analítica (precisión 0,1 mg).

2.4 ENSAYO DE ESTRADIOL

Las muestras de FP se enviaron a un laboratorio clínico para el análisis de rutina de estradiol mediante el método de quimioluminiscencia, usando el instrumento ADVIA Centaur XP system (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Deerfield, IL, USA). Los niveles de estradiol en FP se expresaron en pg/mL.

2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

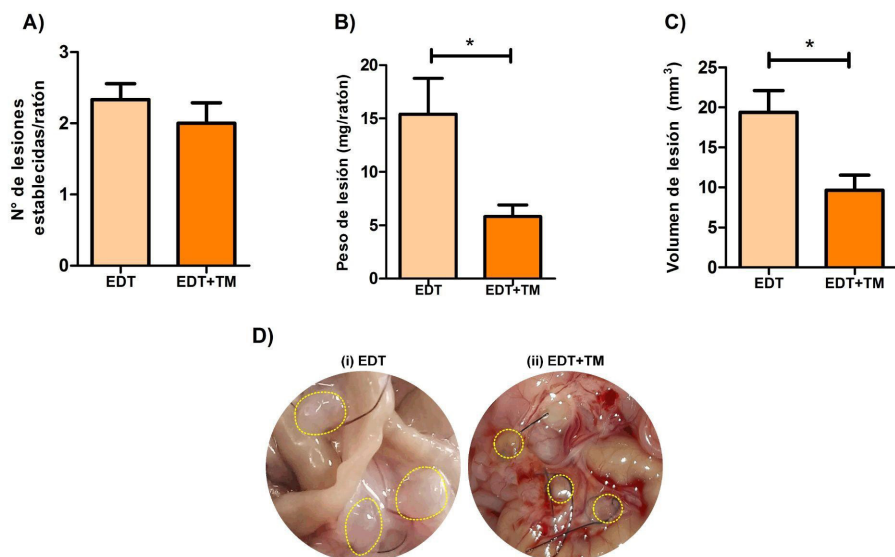
Para el análisis de datos se utilizó el software GraphPad Prism. Los valores se presentan como la media \pm S.E.M de 7 animales por grupo. Las diferencias entre las medias de cada grupo experimental se analizaron utilizando la prueba de *t*-Student o ANOVA I seguido de la Prueba de Tukey, según correspondiera. La relación entre volumen de lesión y estradiol se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 EFECTO DEL TM EN EL DESARROLLO DE LESIONES TIPO ENDOMETRIÓICAS

Mediante el examen macroscópico del tejido uterino ectópico, se pudo observar que el tratamiento con TM no afectó el número de lesiones establecidas por ratón (Figura 2A). Sin embargo, la administración de este quelante de Cu disminuyó significativamente el volumen y el peso de las lesiones, en comparación con el grupo no tratado ($p < 0,05$; Figura 2B, C).

Figura 2. Efecto del tratamiento con TM sobre el número de lesiones establecidas por ratón (A), el peso (B) y el volumen (C) de los implantes. En la parte inferior del panel se proporcionan fotografías de las lesiones tipo endometriósicas (delimitadas en amarillo) (D) representativas de los grupos EDT (i) y EDT+TM (ii). * $p < 0,05$



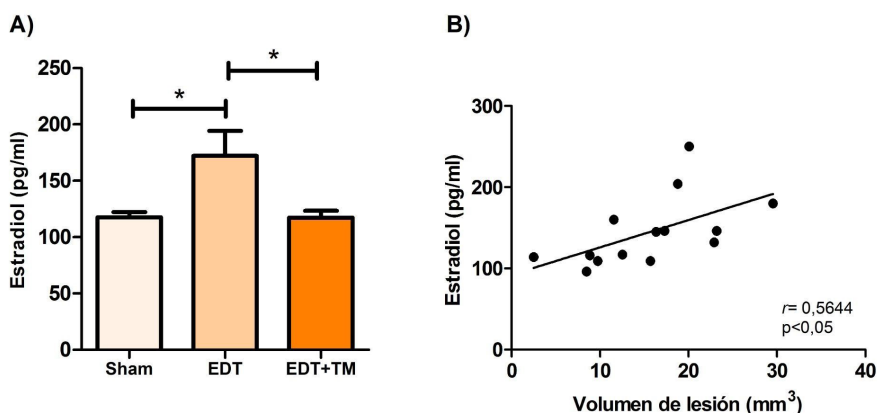
Similar a lo reportado en estudios sobre varios cánceres, TM exhibió efectos antitumorales. Esto puede deberse a que el agente quelante de Cu posee reconocidas propiedades antiangiogénicas y antiproliferativas, ya que Cu es necesario para la unión del factor inducible por hipoxia (HIF)-1 α a los elementos de respuesta a la hipoxia, modulando así la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2) y las citocinas angiogénicas (Baldari y cols., 2020). La angiogénesis es fundamental para el crecimiento de los implantes en sitios ectópicos porque asegura los medios necesarios para el suministro adecuado de oxígeno y nutrientes, componentes inmunes, hormonas y la eliminación de productos de desecho. Por lo tanto, se sabe que su inhibición obstaculiza la progresión de la EDT. Además, Cu tiene la capacidad de mediar la activación de diferentes vías de señalización responsables de los procesos celulares básicos, incluida la proliferación, apoptosis, adhesión e invasión (Walter y cols., 2006; Turski y cols., 2012). Este metal también es considerado un metaloestrógeno capaz de potenciar la acción estrogénica (Darbre, 2006) y es esencial para la actividad de la enzima superóxido dismutasa 1 (Cu/Zn-SOD), cuya sobreexpresión se ha considerado importante para la formación de tumores, mientras que su inhibición provoca la apoptosis en las células cancerosas (Eleutherio y cols., 2021). Estos antecedentes dan sustento a nuestros resultados obtenidos por la quelación del metal.

3.2 EFECTO DE TM SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE ESTRADIOL EN FP DE RATONES CON EDT INDUCIDA

El establecimiento de la EDT incrementó la concentración de estradiol en FP, mientras que, luego de la administración del TM, se logró alcanzar valores similares a los del grupo Sham ($p < 0,05$; Figura 3A). Además, se verificó la existencia de correlación positiva entre el volumen de las lesiones tipo endometriósicas y la concentración de estradiol, para todo el grupo de ratones con EDT inducida (coeficiente r de Pearson: 0,5644, $p < 0,05$; $n = 14$; Figura 3B).

La relación entre las variables no es un detalle menor considerando que la EDT es una enfermedad dependiente de estradiol y que, a su vez, las células epiteliales y estromales endometriósicas son las principales responsables de la secreción local de estradiol en la EDT peritoneal. Ambas células, que sobreexpresan enzimas esteroidogénicas que utilizan dehidroepiandrosterona (DHEA) y colesterol como sustrato (Rižner, 2009), posiblemente se vieron afectadas, considerando la reducción del peso y volumen de las lesiones.

Figura 3. Efecto del tratamiento con TM sobre los niveles de estradiol en FP de animales pertenecientes a los grupos Sham, EDT y EDT+TM (A). * $p < 0,05$. La relación entre volumen de lesión y estradiol (B) se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.



Cu también desempeña un papel en la esteroidogénesis. Se ha reportado que en niveles elevados puede estimular la expresión de enzimas involucradas en la síntesis de estradiol (Soni y cols., 2018; Sun y cols., 2019), mientras que en niveles bajos puede disminuir la DHEA sérica (Klevay & Christopherson, 2000). Además, tanto Cu como estradiol se consideran pro-proliferativos en diversas patologías y se ha demostrado la existencia de correlación positiva entre Cu y el volumen de las lesiones tipo endometriósicas inducidas en ratones (Delsouc y cols., 2019). Por consiguiente, TM podría causar la regresión de

las lesiones tipo endometriósicas a través de los mecanismos descritos que, aunque diferentes, están relacionados entre sí.

4 CONCLUSIONES

La capacidad de TM de causar regresión de las lesiones tipo endometriósicas y su buen perfil de seguridad son características atractivas para continuar con el estudio de este agente quelante de Cu como posible tratamiento no hormonal para la EDT.

5 AGRADECIMIENTOS

Se agradece la financiación continua de la Universidad Nacional de San Luis y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), San Luis, Argentina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baldari, S., Di Rocco, G., & Toietta, G. (2020). Current Biomedical Use of Copper Chelation Therapy. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 1069.

Brewer, G. J., Dick, R. D., Grover, D. K., LeClaire, V., Tseng, M., Wicha, M., Pienta, K., Redman, B. G., Jahan, T., Sondak, V. K., Strawderman, M., LeCarpentier, G., & Merajver, S. D. (2000). Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: Phase I study. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 6(1), 1-10.

Brewer, G. J., Ullenbruch, M. R., Dick, R., Olivarez, L., & Phan, S. H. (2003). Tetrathiomolybdate therapy protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 141(3), 210-216.

Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., & Wei, J. (2019). Endometriosis. *Endocrine reviews*, 40(4), 1048-1079.

Chan, N., Willis, A., Kornhauser, N., Ward, M. M., Lee, S. B., Nackos, E., Seo, B. R., Chuang, E., Cigler, T., Moore, A., Donovan, D., Vallee Cobham, M., Fitzpatrick, V., Schneider, S., Wiener, A., Guillaume-Abraham, J., Aljom, E., Zerkowitz, R., Warren, J. D., Lane, M. E., ... Vahdat, L. (2017). Influencing the Tumor Microenvironment: A Phase II Study of Copper Depletion Using Tetrathiomolybdate in Patients with Breast Cancer at High Risk for Recurrence and in Preclinical Models of Lung Metastases. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23(3), 666-676.

Cox, C., Merajver, S. D., Yoo, S., Dick, R. D., Brewer, G. J., Lee, J. S., & Teknos, T. N. (2003). Inhibition of the growth of squamous cell carcinoma by tetrathiomolybdate-induced copper suppression in a murine model. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, 129(7), 781-785.

Delsouc, M. B., Ghersa, F., Ramirez, D., Della Vedova, M. C., Gil, R. A., Vallcaneras, S. S., & Casais, M. (2019). Endometriosis progression in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice: Impact on oxidative/nitrosative stress and metallomic profile. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 52, 157-165.

Denoyer, D., Masaldan, S., La Fontaine, S., & Cater, M. A. (2015). Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer'. *Metallomics: integrated biometal science*, 7(11), 1459-1476.

Darbre P. D. (2006). Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. *Journal of applied toxicology: JAT*, 26(3), 191–197.

Eleutherio, E., Silva Magalhães, R. S., de Araújo Brasil, A., Monteiro Neto, J. R., & de Holanda Paranhos, L. (2021). SOD1, more than just an antioxidant. *Archives of biochemistry and biophysics*, 697, 108701.

Klevay, L. M., & Christopherson, D. M. (2000). Copper deficiency halves serum dehydroepiandrosterone in rats. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 14(3), 143–145.

Lelièvre, P., Sancey, L., Coll, J. L., Deniaud, A., & Busser, B. (2020). The Multifaceted Roles of Copper in Cancer: A Trace Metal Element with Dysregulated Metabolism, but Also a Target or a Bullet for Therapy. *Cancers*, 12(12), 3594.

McKinnon, B. D., Kocbek, V., Nirgianakis, K., Bersinger, N. A., & Mueller, M. D. (2016). Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. *Human reproduction update*, 22(3), 382–403.

Pan, Q., Kleer, C. G., van Golen, K. L., Irani, J., Bottema, K. M., Bias, C., De Carvalho, M., Mesri, E. A., Robins, D. M., Dick, R. D., Brewer, G. J., & Merajver, S. D. (2002). Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis. *Cancer research*, 62(17), 4854–4859.

Pollack, A. Z., Louis, G. M., Chen, Z., Peterson, C. M., Sundaram, R., Croughan, M. S., Sun, L., Hediger, M. L., Stanford, J. B., Varner, M. W., Palmer, C. D., Steuerwald, A. J., & Parsons, P. J. (2013). Trace elements and endometriosis: the ENDO study. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 42, 41–48.

Redman, B. G., Esper, P., Pan, Q., Dunn, R. L., Hussain, H. K., Chenevert, T., Brewer, G. J., & Merajver, S. D. (2003). Phase II trial of tetrathiomolybdate in patients with advanced kidney cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 9(5), 1666–1672.

Rižner, T. L. (2009). Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Molecular and cellular endocrinology*, 307(1-2), 8-18.

Rogers, P. A., Adamson, G. D., Al-Jefout, M., Becker, C. M., D'Hooghe, T. M., Dunselman, G. A., Fazleabas, A., Giudice, L. C., Horne, A. W., Hull, M. L., Hummelshoj, L., Missmer, S. A., Montgomery, G. W., Stratton, P., Taylor, R. N., Rombauts, L., Saunders, P. T., Vincent, K., Zondervan, K. T., & WES/WERF Consortium for Research Priorities in Endometriosis (2017). *Research Priorities for Endometriosis. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 24(2), 202–226.

Rzymiski, P., Tomczyk, K., Rzymiski, P., Poniedziałek, B., Opala, T., Wilczak, M. (2015). Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Ann Agric Environ Med.*, 22(2), 259–264.

Soni, R. K., Gupta, P. S. P., Nandi, S., Mondal, S., Ippala, J. R., Mor, A., ... & Tripathi, S. K. (2018). Effect of in vitro copper supplementation on granulosa cell estradiol synthesis and associated genes. *Indian Journal of Animal Research*, 52(5), 652–657.

Sun, Y., Wang, W., Guo, Y., Zheng, B., Li, H., Chen, J., & Zhang, W. (2019). High copper levels in follicular fluid affect follicle development in polycystic ovary syndrome patients: Population-based and in vitro studies. *Toxicology and applied pharmacology*, 365, 101–111.

Taylor, H. S., Kotlyar, A. M., & Flores, V. A. (2021). Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet (London, England)*, 397(10276), 839–852.

Turgut, A., Özler, A., Görük, N. Y., Tunc, S. Y., Evliyaoglu, O., & Gül, T. (2013). Copper, ceruloplasmin and oxidative stress in patients with advanced-stage endometriosis. *European review for medical and pharmacological sciences*, 17(11), 1472-1478.

Turski, M. L., Brady, D. C., Kim, H. J., Kim, B. E., Nose, Y., Counter, C. M., Winge, D. R., & Thiele, D. J. (2012). A novel role for copper in Ras/mitogen-activated protein kinase signaling. *Molecular and cellular biology*, 32(7), 1284-1295.

Walter, P. L., Kampkötter, A., Eckers, A., Barthel, A., Schmoll, D., Sies, H., & Klotz, L. O. (2006). Modulation of FoxO signaling in human hepatoma cells by exposure to copper or zinc ions. *Archives of biochemistry and biophysics*, 454(2), 107-113.

Xu, M., Casio, M., Range, D. E., Sosa, J. A., & Counter, C. M. (2018). Copper Chelation as Targeted Therapy in a Mouse Model of Oncogenic BRAF-Driven Papillary Thyroid Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(17), 4271-4281.

SOBRE O ORGANIZADOR

Manuel Simões é licenciado em Engenharia Biológica e doutorado em Engenharia Química e Biológica. Atualmente é Professor Associado com Agregação e Pró-Diretor da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP), e investigador sénior do Laboratório de Engenharia de Processos, Ambiente, Biotecnologia e Energia (LEPABE) do Departamento de Engenharia Química da FEUP. Nos últimos anos esteve envolvido em 10 projetos nacionais (5 como investigador principal) e 6 projetos europeus. Foi membro do comité de gestão da ação COST BACFOODNET (Rede Europeia para Mitigação da Colonização e Persistência Bacteriana em Alimentos e Ambientes de Processamento de Alimentos) e esteve envolvido em outras 2 ações: iPROMEDAI e MUTALIG. Manuel Simões tem mais de 190 artigos publicados em revistas indexadas no Journal of Citation Reports, 4 livros (1 como autor e 3 como editor) e mais de 40 capítulos em livros. Ele é Editor Associado para o jornal Biofouling - The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research (o periódico mais antigo sobre pesquisa em biofilme), Editor Associado para o jornal Frontiers in Microbiology e Section Editor-in-Chief para o jornal Antibiotics. Seus principais interesses de pesquisa estão focados nos mecanismos de formação de biofilme e seu controlo com agentes antimicrobianos, particularmente usando novas moléculas antimicrobianas, e no uso de microalgas para tratamento de efluentes. É um dos investigadores mais citados do mundo (top 1%), tendo sido distinguido nos últimos dois anos no índice Essential Science Indicators, um dos mais prestigiados indicadores da qualidade de investigação.

Identificação SCOPUS: 55608338000; N° orcid: 0000-0002-3355-4398

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acetonic root extract 41
Aguas de maquinado de aceitunas 96, 99
Aplicaciones biomédicas 16, 17, 21
Áreas preservadas 74

B

Biochar 110, 111, 113, 114, 115, 116, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153
Biodiversidade aquática 74
Bioética 199, 200, 201, 204, 205
Biofilme 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196
Biopelículas 41, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161
Biorremediación 96, 98, 102, 105, 106, 107, 108

C

Captura de carbono 112, 116, 132, 133, 134, 136, 145, 146, 147, 148, 151, 153
Carbono orgánico 110, 111, 115, 116, 122, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 135, 136, 137, 142, 143, 144, 145, 150
Caries 28, 29, 30, 36, 37, 38, 39
Ciência e tecnologia multidisciplinar 190
Cobre 19, 50, 51, 52, 122, 153
Competencias 199, 200, 202, 203, 204, 205

D

Destinação 85, 87, 89, 90
Diabetes mellitus 1, 2, 3, 6, 11, 12, 13, 14, 15
Dormancy 177, 178, 179, 180, 183, 185, 186, 187, 188, 189

E

Efectos subletales 163, 172
Efluentes 96, 97, 98, 100, 102, 106, 107, 193
Ejercicio físico 62, 63, 66, 68, 70
Endometriosis 50, 51, 53, 58, 59, 60
Enfermedad cardiovascular 62, 63

Enmienda orgánica 110, 111, 125, 126, 129
Enmiendas orgánicas 110, 111, 132, 133
Enterobacter cloacae 155, 156, 157, 159, 160, 161
Esmalte 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37
Espécies endêmicas 74, 75, 76, 78, 82
Estradiol 51, 52, 54, 55, 57, 59
Extrapolisacáridos 154, 155, 156

F

Factores de caries 29
Falta de gestão 85

G

Glicemia 1, 2, 5, 9, 12

H

Hidrochar 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150
Hormona 1, 10, 11, 12, 51

I

Incorporación de efluentes 96
Insectos 163, 164, 165, 166, 167, 168, 171, 172, 173, 175
Insulina 1, 2, 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13

J

Jatropha 48, 177, 178, 180, 184, 185, 186, 187, 188, 189

M

Medicina 1, 4, 11, 13, 18, 28, 61, 62, 66, 67, 72, 175, 199, 200, 201, 204, 205
Medio ambiente 62, 63, 64, 66, 69, 97
Microbial biofilms 41, 42, 49
Microbiologia aplicada 190
Microondas 132, 133, 134, 135, 141, 144, 150
Microorganismos nativos 96, 99, 102, 103, 104, 106, 107

N

Nanotubos de carbono 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26

P

Per capita 85, 86, 89, 91

Percepção 199, 200, 203, 204

Permeabilidade dentinal 29, 37

Phytohormones 178, 187

Pirolisis 110, 111, 113, 119, 120, 124, 125, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 141, 144, 150, 151, 153

Potencial zeta 17, 19, 21, 22, 24

Productividade 110, 111, 112, 117, 128, 129

R

Reología 17

Resíduo sólido 85, 88, 89, 91

Resíduos olivícolas 155, 156, 160, 161, 162

Resíduos orgánicos 89, 110, 111, 113, 117, 118, 125, 132, 133, 134, 148, 149, 150

Resistência antimicrobiana 190

S

Savana 74, 75, 77

Savana brasileira 74

Seeds 178, 179, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189

Sesquiterpenoides 163, 166, 167

Suero fetal bovino 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25

T

Tetratiomolibdato de amonio 50, 51, 52

Tipos de esmalte 29

Toxicidad 41, 163, 164, 168, 169, 174

Tratamiento hidrotermal 132, 133

V

Vernonieae 163, 166, 167, 168, 172, 173, 176

Z

Zinnia peruviana 40, 41, 43, 44, 46, 48, 49