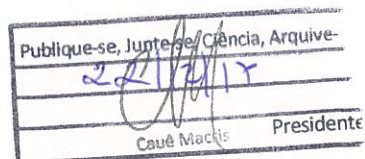


Of. DPCTA nº 53/2017

São Paulo, 21 de dezembro de 2017.

Excelentíssimo Senhor
Luiz Fernando T. Ferreira
Deputado Estadual
1º Secretário



Senhor Deputado,

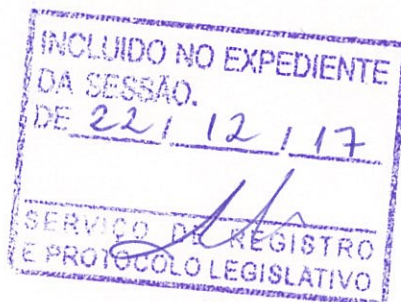
Em atenção ao Of. SGP nº 2195/2017, onde são solicitadas informações objeto do Requerimento nº 487, de 2017, apresentado à Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo pelo Excelentíssimo Senhor Deputado Ricardo Madalena, vimos informar que os recursos financeiros desembolsados pela FAPESP desde 2008 para o ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo totalizam, até o momento, um valor de R\$ 22.690.131,91 (vinte e dois milhões, seiscentos e noventa mil, cento e trinta e um reais e noventa e um centavos), valor expresso em Reais de novembro de 2017 (anexo I); a FAPESP vem financiando pesquisas relacionadas ao tema Câncer no Estado de São Paulo, tendo desembolsado, entre 2008 e a data de 31 de novembro de 2017, dentre Bolsas e Auxílios, um montante de R\$ 1.846.084.577,33 (um bilhão, oitocentos e quarenta e seis milhões, oitenta e quatro mil, quinhentos e setenta e sete reais e trinta e três centavos), valor expresso em Reais de novembro de 2017 (anexo II).

Na oportunidade, reiteramos a Vossa Excelência nossos protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

Carlos Américo Pacheco

Carlos Américo Pacheco
Diretor Presidente



22 DEZ 16 05 238570

ENTREGUE À MESA EM:



Pesquisa no ICESP apoiada pela FAPESP

2008 a 2017

**Recursos financeiros desembolsados até 30/11/2017:
R\$ 22.690.131,91 (vinte e dois milhões, seiscentos e noventa mil,
cento e trinta e um reais e noventa e um centavos), valor expresso
em Reais de novembro de 2017.**

Sumário

I. Apoio da FAPESP à pesquisa no ICESP em números.....	3
Solicitações enviadas à FAPESP pelo ICESP	
Quantidades atualizadas em 30/11/2017	
II. Histórico de fomento	4
Mapa da distribuição do fomento no Estado de São Paulo	
Quantidade de Auxílios e Bolsas por ano de início	
Projetos de Pesquisa vigentes por ano	
Valores das concessões por período	
III. Processos contratados	7
Título, Pesquisador Responsável, , Valor Concedido, Valor Desembolsado, Vigência, Resumo.	

Nos últimos 9 anos, o ICESP submeteu solicitações de Auxílios e Bolsas à FAPESP que, até a data de 31 de novembro de 2017 se distribuem da seguinte forma:

	Auxílios	Bolsas	TOTAL
CONCEDIDOS	44	59	103
DENEGADOS	37	18	55
TOTAL DE SOLICITAÇÕES	81	77	118

Dentre os processos concedidos, verificamos:

ICESP - Apoio da FAPESP em números

6 Auxílios à pesquisa em andamento

38 Auxílios à pesquisa concluídos

14 Bolsas no país em andamento

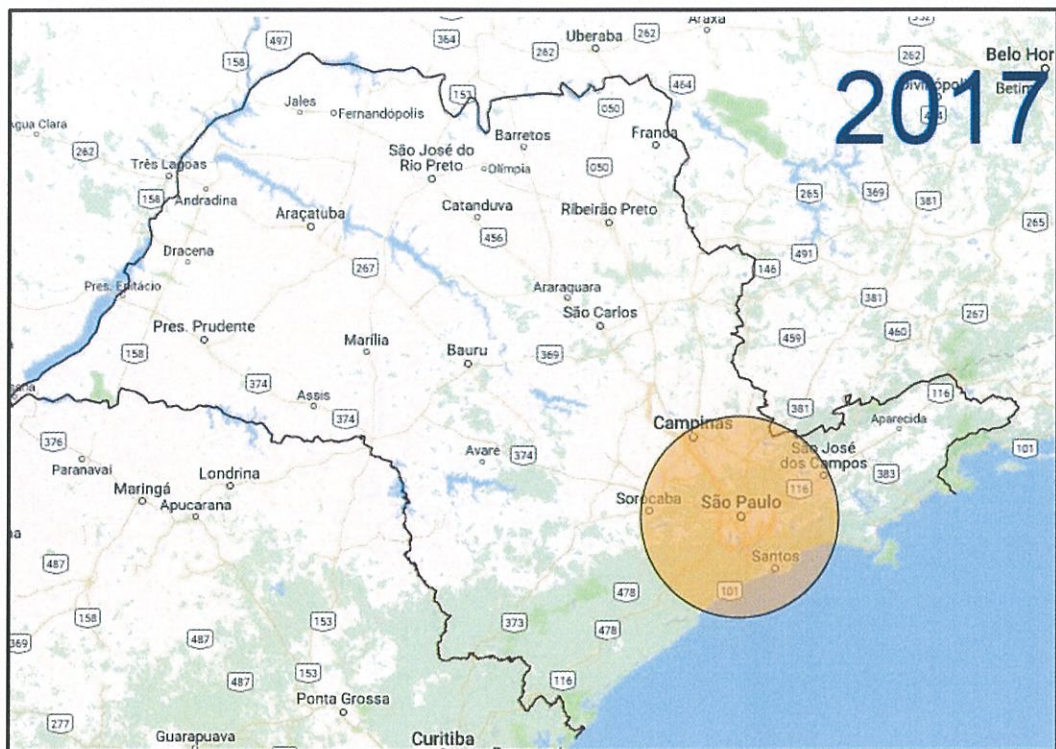
37 Bolsas no país concluídas

8 Bolsas no exterior concluídas

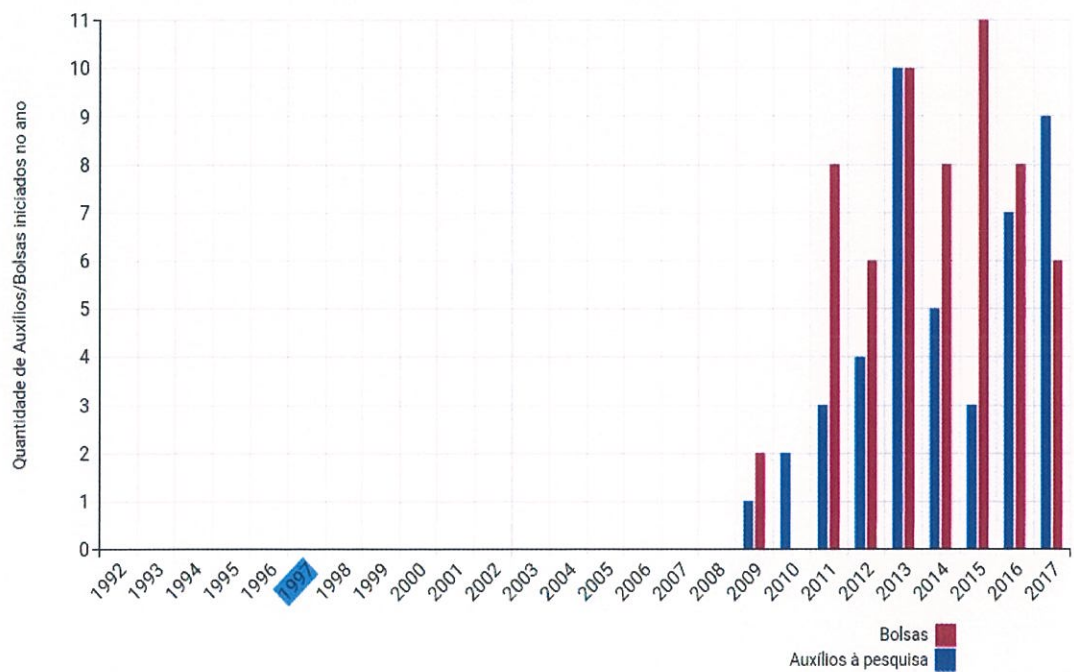
103 Todos os Auxílios e Bolsas

Quantidades atualizadas em 30/11/2017)

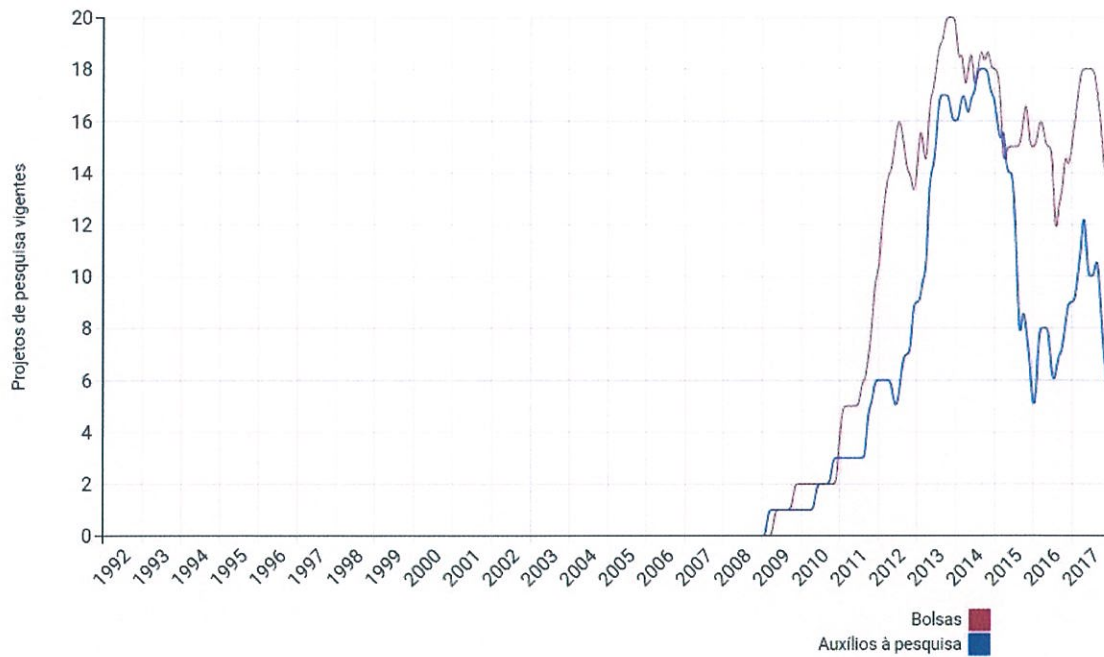
Mapa da distribuição do fomento por município do Estado de São Paulo



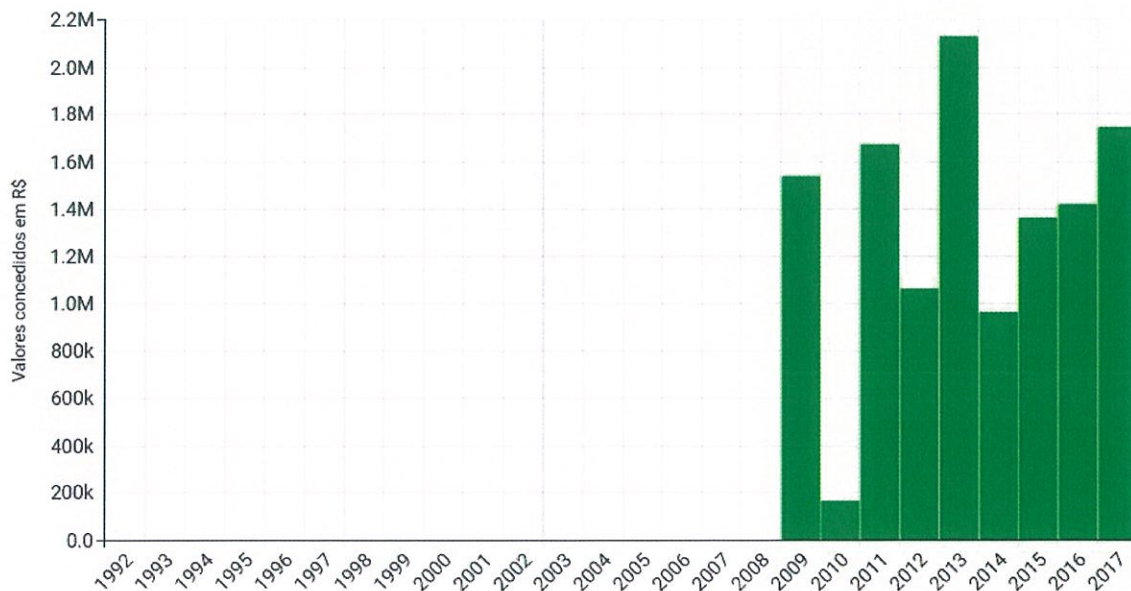
Quantidade de Auxílios e Bolsas por ano de início:



Projetos de Pesquisa Vigentes por ano:



Valores das Concessões por período:





Processos contratados



Título: HPV e microambiente tumoral

Pesquisador Responsável: Luisa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 3.910.630,80

Valor Desembolsado (R\$): 3.494.529,86

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 01/03/2009 **Término:** 28/02/2015

Resumo:

Os carcinomas são tumores malignos de estrutura complexa compostos por células malignas de origem epitelial. Além disso, outros tipos celulares que compõem o estroma tumoral, como fibroblastos, células endoteliais, pericitos, adipócitos e leucócitos podem ser identificados no tumor e ao redor do mesmo. Além disso, a matriz extracelular e a presença de diferentes fatores solúveis como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, secretados pelos vários tipos celulares presentes, aumentam a complexidade destas estruturas. Essa combinação cria um microambiente tumoral único que pode modificar as propriedades das células neoplásicas. As proteínas E6 e E7 dos papilomavírus humanos (HPV) são pleiotrópicas e exercem diversos efeitos na célula hospedeira. As mesmas são capazes de imortalizar queratinócitos humanos normais, alterar o ciclo e o programa de diferenciação destas células, promovendo o acúmulo de defeitos mitóticos. E6 e E7 também promovem vários mecanismos de evasão da resposta imune, ainda assim, na maioria das mulheres a resposta imune celular é capaz de promover a regressão das lesões associadas ao HPV e eliminar a infecção. Por outro lado, mulheres com câncer apresentam tolerância aos antígenos do HPV que tem sido associada à presença de células T regulatórias (Treg), e com menor evidência a macrófagos infiltrantes. Finalmente, vários estudos mostram que as oncoproteínas de HPV de alto risco induzem a síntese de VEGF em queratinócitos. O aumento da angiogênese é um processo fundamental na progressão tumoral que pode ser favorecido não apenas pelas células malignas, mas por macrófagos e células mielóides infiltrantes, ou pela presença células endoteliais e pericitos no local. Desta maneira, o estudo das interações entre as células que expressam oncogenes de HPV e os demais elementos celulares e acelulares que compõem e regulam o ambiente tumoral contribuirá ao melhor entendimento dos processos patológicos associados à infecção por estes vírus. (AU)



Título: Avaliação da participação de proibitina nas quatro principais vias de desenvolvimento de um melanoma

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 255.678,58

Valor Desembolsado (R\$): 247.211,09

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/05/2009 **Término:** 30/09/2012

Resumo:

A incidência de melanomas tem crescido mundialmente. Apesar de representar um potencial problema de saúde pública pela sua incidência crescente, melanomas ainda se apresentam como tumores de difícil tratamento, especialmente quando diagnosticados em estados avançados. A taxa de resposta a quimioterapia não ultrapassa 30% de resposta clínica objetiva nestes casos. As bases moleculares da quimiorresistência não são ainda completamente esclarecidas e seu conhecimento será útil para o delineamento de estratégias de quimiossensibilização. Entre as principais vias de sinalização modificadas em um melanoma estão: ativação de AKT e MAPK, bloqueio da via p16INK4a e a translocação de β -catenina da membrana plasmática para o núcleo. Em estudos anteriores, observamos que o tratamento de linhagem de células de melanoma metastático humano com o quimioterápico cisplatina induz o acúmulo de proibitina nas células sobreviventes. Proibitina é uma molécula expressa ubiquamente na maioria das células. Há evidências de que a forma nuclear esteja envolvida com o processo de morte celular e inibição de E2F1 enquanto a forma citoplasmática parece atuar como chaperona mitocondrial, garantindo sua homeostasia. Além disso, a proibitina pode estar interferindo nas quatro principais vias de desenvolvimento de um melanoma. Estudos em outros tipos celulares mostraram que a proibitina pode ativar a via MAPK, ser fosforilada por AKT, inibir a atividade de p16INK4a e seu knock-out por siRNA realoca β -catenina na membrana plasmática. O objetivo deste projeto é avaliar a participação de proibitina nas quatro principais vias de desenvolvimento de um melanoma (p16INK4a, β -catenina, AKT, e MAPK) e verificar o impacto da falta de proibitina em parâmetros da resposta a morte celular induzida por quimioterápicos utilizados no tratamento de melanomas humanos. (AU)



Título: Avaliação do mecanismo de efeito anti-apoptótico de galectina-3 em células de glioma e seu papel no desenvolvimento de áreas de pseudopaliçada in vivo

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 398.137,75

Valor Desembolsado (R\$): 380.056,41

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/11/2009 **Término:** 31/10/2013

Resumo:

O câncer vem sendo estudado por diversos pesquisadores a fim de se entender melhor seu desenvolvimento e métodos de combate. Entre os tipos de câncer, os gliomas, tumores do sistema nervoso central, são largamente estudados devido as suas altas taxas de letalidade, sendo os astrocitomas, mais necessariamente os glioblastomas, as neoplasias mais comuns e que possuem pior prognóstico. Os glioblastomas são refratários aos principais métodos de tratamento por sua plasticidade, crescimento infiltrativo e heterogeneidade. Histologicamente, estes tumores apresentam atipia nuclear, altas taxas de mitose e áreas de pseudopaliçada. Postula-se que estas áreas sejam compostas por células migrantes de ambientes necróticos, os quais são também hipóxicos devido a sua distância de vasos sanguíneos e expressam o Fator Induzido por Hipóxia (HIF-1). Esta molécula atua na indução de diversos genes de adaptação a privação de oxigênio e está correlacionada à outra proteína largamente estudada devido a suas diversas habilidades, a galectina-3. A galectina-3 pertence à família das galectinas, moléculas que possuem como característica a ligação a resíduos de carboidratos, sendo descrita como provável biomarcador para gliomas. Em nossos estudos utilizando-se uma linhagem de glioma híbrido humano/murino, NG97ht, constatou-se, através de imunistoquímica, que há expressão desta proteína somente em áreas de pseudopaliçada, porém não em suas áreas adjacentes. Ensaio in vitro realizados por nosso grupo demonstraram que a galectina-3 é positivamente regulada pela hipóxia, além de demonstrar que esta proteína é um fator chave na proteção destas células contra a morte celular durante a privação de oxigênio e nutrientes, mimetizando condições necróticas de pseudopaliçada in vivo, destacando-se as habilidades anti-apoptóticas da galectina-3. Embora uma de suas possíveis funções tenha sido elucidada, os mecanismos de atuação e de indução da galectina-3 ainda são obscuros. São descritos diversos fatores de transcrição, como NF- κ B e RUNX-2 entre outros, que podem atuar na indução do gene de galectina-3, como também é possível que a hipóxia, mais precisamente HIF-1 \pm , seja um fator de indução direta desta proteína. Deste modo, este projeto visa explorar os papéis pró-tumorais da galectina-3, podendo torná-la um possível alvo em terapias anti-neoplásicas, entendendo melhor seus mecanismos de proteção contra a morte celular e controle de expressão em ambientes hipóxicos, além de estudar suas possíveis funções in vivo no desenvolvimento de áreas de pseudopaliçada, e também estendendo seus estudos para outras linhagens de glioblastoma. (AU)



Título: QALY: modelo para prever sobrevida ajustada para a qualidade em pacientes com câncer admitidos em unidades de terapia intensiva

Pesquisador Responsável: Alexandre Biasi Cavalcanti

Valor Concedido (R\$): 107.806,45

Valor Desembolsado (R\$): 102.096,52

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/06/2010 **Término:** 31/05/2012

Resumo:

Anos de sobrevida ajustados para qualidade (QALY) é uma medida que quantifica simultaneamente duração e qualidade de vida. A estimação de QALY poderia ser útil para auxiliar no planejamento da assistência a pacientes com neoplasias malignas com enfermidade aguda grave. No entanto, não há modelos para prever QALY em pacientes admitidos em UTI. Objetivos: Desenvolver um modelo para prever QALY em pacientes com câncer gravemente enfermos para uso no momento em que se considera admissão à UTI e outro para aplicação no quinto dia de internação em UTI. Delineamento: Coorte prospectiva. Local: Unidades de terapia intensiva oncológicas. Pacientes: Adultos com neoplasia maligna admitidos em unidade de terapia intensiva. Variáveis de base, desfecho e seguimento: Os potenciais fatores prognósticos a serem coletados são: Dados demográficos; variáveis socioeconômicas; antecedentes de saúde; outras características pré-admissão à UTI; motivos da internação em UTI; características fisiológicas clínicas e laboratoriais durante a primeira hora de internação em UTI e durante o quinto dia de internação. O seguimento será realizado por contato telefônico em 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses. Será obtido status vital e preenchimento da escala de qualidade de vida EQ-5D. O desfecho principal, QALY, é calculado estimando-se o tempo de sobrevida residual de um paciente e ponderando cada ano de vida com o escore EQ-5D. Tamanho de amostra e análise estatística: 500 pacientes serão incluídos em amostra para desenvolvimento, objetivo dessa proposta. Posteriormente realizaremos um segundo estudo para validação do modelo com amostra de 250 pacientes. A modelagem do QALY será feita com regressão de Cox. (AU)



Título: Construção e caracterização de vetores adenovirais portadores do cDNA para interferon beta humano

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 343.098,41

Valor Desembolsado (R\$): 328.475,60

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado Direto

Vigência: Início: 01/01/2011 **Término:** 31/03/2015

Resumo:

A incidência do câncer não para de crescer e comprovadamente diagnósticos precoces e a prevenção ainda são as principais formas de combater a doença, mas mesmo empregadas com alta eficiência, o câncer ainda será um significativo problema mundial. Face a isto, a terapia gênica surge como uma importante alternativa para o seu tratamento. Este projeto tem como alvo criar vetores adenovirais recombinantes com tropismo amplo que portem genes terapêuticos a serem introduzidos em células tumorais humanas. Para isto, nosso grupo desenvolveu vetores virais que utilizam um promotor responsivo a p53 (PG) para dirigir a expressão do transgene contido no vetor adenoviral, gerando os vetores AdPG. Num modelo de melanoma em camundongo, observamos que o uso do AdPG para transferir os cDNAs para ambos p19ARF (gene murino equivalente ao p14ARF humano) e interferon beta murino (mIFNbeta) proporciona morte de células tumorais in vitro e in vivo, enquanto este efeito anti-tumoral não foi observado com a aplicação individual destes fatores. Para dar continuidade no projeto, seguiremos dois caminhos em paralelo, um utilizando o modelo em camundongo imunocompetente e outro em modelos de câncer humano. Gostaríamos de verificar se o efeito visto no modelo murino é constatado no modelo humano e, posteriormente, explorar o mecanismo para este efeito em modelos clinicamente relevantes. A proteína interferon beta possui uma atividade espécie-específica e para darmos continuidade a este trabalho, precisamos usar os cDNAs humanos. Assim propomos a construção de vetores monocistrônicos portadores dos cDNAs de p14ARF ou interferon beta humano e o vetor bicistrônico portador de ambos estes cDNAs. Com este projeto pretendemos verificar o efeito da combinação p14ARF/interferon beta humano em células derivadas de tumores humanos. (AU)



Título: Diversidade de tipos de HPV na região genital masculina

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 380.031,42

Valor Desembolsado (R\$): 364.404,01

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/11/2010 **Término:** 30/04/2013

Resumo:

O HPV é transmitido principalmente por contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores no colo uterino, vulva e ânus em mulheres, de câncer no pênis e ânus em homens, além de tumores na região da cabeça e pescoço em ambos os sexos. Estudos do tipo caso-controle conduzidos em mulheres com câncer de colo do útero apontaram que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres desenvolverem esta neoplasia. Entretanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV no pênis e risco de lesões na região genital masculina. Desde 2005 vem sendo conduzido um estudo prospectivo em homens, internacional (Brasil, México, Estados Unidos), o Estudo da Infecção por HPV em Homens (HIM), para seguimento de aproximadamente 4.500 homens cada 6 meses por 4 anos. Para genotipagem das amostras utiliza-se uma metodologia capaz de identificar 37 tipos de HPV comumente detectados em amostras genitais femininas. Análises iniciais do estudo HIM incluíram 1.160 homens recrutados de Março de 2005 a Dezembro de 2006. Neste grupo de indivíduos a prevalência da infecção genital por HPV foi de 65,2%, sendo 14,7% infecções não classificadas, isto é, positivas sem tipo definido. Nos últimos 2 anos acumularam-se no estudo HIM aproximadamente 1.000 espécimens sem tipo de HPV definido. A fim de compreender o significado destes tipos virais na história natural da infecção por HPV, é fundamental a caracterização destas amostras o que não está previsto no estudo epidemiológico HIM. Pelo exposto, objetiva-se: (1) Identificar os tipos de HPV presentes nas amostras oriundas do estudo HIM categorizadas como HPV não classificados; (2) Determinar a frequência e persistência dos tipos individuais detectados nestes espécimes; e (3) Identificar fatores independentemente associados com a aquisição, persistência e eliminação de infecções em homens por estes tipos de HPV. (AU)



Título: Eixo p53-hHR23B-XPC na modulação das vias de Reparo de DNA em melanomas: evidências para processos de carcinogênese, progressão e quimioresistência

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 291.933,88

Valor Desembolsado (R\$): 283.499,63

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/01/2011 **Término:** 31/12/2013

Resumo:

Melanoma maligno é uma neoplasia que acomete os melanócitos existentes na pele, e é caracterizado por alta taxa de letalidade e baixa resposta a tratamentos quimioterápicos. Dentre os fatores relacionados ao desenvolvimento do melanoma estão os danos causados pela exposição a radiação ultravioleta presente na luz solar, os quais causam alterações no DNA que podem levar a fixação de mutações. Esses danos são geralmente reparados pelo sistema de reparo por excisão de nucleotídeos (NER), cujos genes envolvidos estão relacionados à síndrome do Xeroderma Pigmentosum, onde os indivíduos com genes mutados apresentam alta susceptibilidade a tumores cutâneos em idades jovens. Não apenas referente ao processo de carcinogênese, os genes de reparo via NER também podem estar relacionados a quimioresistência apresentada pelos melanomas. Na via NER, dois genes tem grande importância no reconhecimento das lesões causadas por UV: XPC e hHR23B. Enquanto XPC é descrito como a proteína que reconhece a lesão e inicia o processo de reparo, hHR23B atua na estabilização de XPC, protegendo-a da degradação proteossomal e também é descrita por atuar na entrega de proteínas ubiquitinadas para a degradação via proteossoma. Além da relação direta existente entre XPC e hHR23B, p53 também exerce papel importante nesta modulação ao interagir e modular a atividades dos passos iniciais de NER. Estudos prévios do nosso grupo indicaram que polimorfismos de XPC podem estar relacionados à maior susceptibilidade a melanoma. Diante destes resultados, o presente projeto pretende estender a análise da importância dos primeiros passos da via NER no desenvolvimento do melanoma e também na progressão da doença. Para tal iremos estudar funcionalmente os polimorfismos de XPC, verificando se a presença destas variações genéticas alteram a estabilidade do mRNA. Além disso, quanto a hHR23B, pretende-se verificar se o papel da proteína em processos de carcinogênese, progressão e quimioresistência. Neste contexto, o papel do maior modular da atividade de NER, p53, também será explorado. Assim, este projeto pretende ampliar o conhecimento referente ao papel do sistema de reparo de DNA na biologia do melanoma. (AU)



Título: Vias de transdução de sinal e polimorfismos de TLR (Toll-Like Receptors) na carcinogênese por HPV

Pesquisador Responsável: Luisa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 363.776,04

Valor Desembolsado (R\$): 345.735,71

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado Direto

Vigência: Início: 01/02/2011 **Término:** 31/07/2015

Resumo:

O carcinoma do colo uterino é uma das principais causas de morte por câncer de mulheres de países em desenvolvimento. Entre as amostras deste tipo de carcinoma mais de 95% são positivas para Papilomavírus Humano (HPV), sendo que HPV16 é o tipo mais frequente, com aproximadamente 50% de prevalência. Os Receptores do tipo Toll (TLR) são componentes importantes da resposta imune inata, pois reconhecem e respondem a padrões moleculares associados a patógenos. Vias de sinalização envolvendo TLRs eventualmente levam à ativação de NFkB (ocorrida em células destinadas à transformação maligna e células recrutadas para o microambiente tumoral que produzem citocinas, fatores de crescimento e proteases que degradam a matriz extracelular, favorecendo o desenvolvimento e progressão de tumores), tornando esta via importante no processo de carcinogênese. Diante disso, a relação direta entre TLRs e câncer vem sendo estudada, mas sabe-se pouco a respeito das interações entre TLRs e HPV. Este projeto pretende estudar a oncoproteína E6 de HPV16 quanto a sua capacidade de ativar ou inibir transfatores específicos, interagir com outras proteínas e alterar produção de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. Outro aspecto estudado será o papel de TLR9 na carcinogênese por HPV, sua expressão a nível protéico em linhagens celulares e tumores de pacientes HPV positivas e a relação entre um polimorfismo na região promotora (rs5743836) com o risco de desenvolvimento da doença por HPV e a atividade deste promotor. (AU)



Título: Interface entre glicosilação pós-traducional e estresse de retículo em melanomas: alvo para sensibilização de células tumorais a agentes quimioterápicos?

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 83.348,01

Valor Desembolsado (R\$): 81.253,15

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/08/2011 **Término:** 31/03/2013

Resumo:

O melanoma é o tipo de câncer de pele mais letal, apesar de ser o menos incidente. Em virtude de sua alta letalidade, estudos sobre células de melanoma são de fundamental importância nos dias de hoje. Assim como células tumorais em geral, células de melanoma apresentam características metabólicas diferenciadas, como, por exemplo, altos níveis de ROS e alta taxa de síntese proteica. Essas modificações no metabolismo deveriam disparar vias de resposta a estresse, como a UPR (Unfolded Protein Response), quando atingido o limiar de tolerância. De fato, estudos mostram que sinalizadores desse tipo de resposta, como GRP78 e GADD153, não são constitutivamente expressos em células de melanoma; daí células de melanoma estarem adaptadas a condições potencialmente estressantes, o que chamamos de estado pró-oxidativo; contudo, essas células são mais sensíveis a drogas indutoras de estresse de retículo. Isso sugere que as células de melanoma estejam em um equilíbrio diferenciado, mais próximas do limiar para disparo da UPR, sem que este limiar seja de fato atingido. Este estado é mantido por mecanismos de adaptação, que potencialmente envolvem o controle de alterações co- e pós-traducionais. O padrão de glicosilação em células tumorais também é sabidamente alterado, possivelmente em virtude da expressão diferenciada de enzimas da via de glicosilação, como a N-acetilglicosaminiltransferase 5 (MGAT5). Nossa hipótese é que a expressão de MGAT5 ou seu parálogo, MGAT5B sejam parte da resposta adaptativa ao estresse de retículo, e portanto serviriam como alvo para sensibilização de células de melanoma à UPR, e a inibição de sua expressão seria potencialmente útil para o tratamento combinado com agentes quimioterápicos. (AU)



Título: Diversidade de HPV e risco de câncer

Pesquisador Responsável: Luisa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 305.636,72

Valor Desembolsado (R\$): 294.962,80

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/12/2011 **Término:** 30/11/2013

Resumo:

A evolução dos HPV está intimamente relacionada ao tropismo e potencial carcinogênico viral. Os HPV do gênero α -papilomavírus infectam as mucosas anogenital e oral, e alguns genótipos de HPV deste gênero causam aproximadamente todos os casos de câncer cervical, e de outras regiões anogenital e extragenital. Estes tipos de HPV, classificados como de alto risco oncogênico, pertencem a 5 espécies distintas: alfa-5, -6, -7, -9 e -11. Ainda assim, dentro de cada espécie, comportamentos tipo-específicos de persistência e carcinogênese são observados. Em um nível taxonômico ainda mais refinado, variantes moleculares de HPV-16 evoluíram de maneira a obter diferenças claras no que concerne a persistência do DNA viral e o risco de desenvolvimento de lesão de colo uterino de alto grau. Contudo, pouco se sabe a respeito da história natural de variantes de outros tipos que não HPV-16 e -18. Assim, este projeto tem por objetivo caracterizar a diversidade de genomas de HPV em amostras de tumores genitais e de cabeça e pescoço. Mais especificamente objetiva-se: (1) Identificar a prevalência dos diversos tipos de HPV em uma série de amostras de tumores genitais e de cabeça e pescoço; (2) Identificar as variantes moleculares presentes nos casos de infecção por alguns tipos de HPV do clado de alto risco oncogênico das espécies alfa-9 (HPV-16, -31, -35, -52 e -58), alfa-7 (HPV-18 e -45), e alfa-6 (HPV-56) nestas amostras; (3) Identificar tipos e variantes de HPV associados com tipos histológicos específicos; e (4) Verificar se a prevalência dos diversos tipos e variantes de HPV sofreu alterações durante as últimas 4 décadas (1970-10). A informação acerca da prevalência e distribuição tipo-específica de HPV é altamente desejada a fim de avaliar o impacto das vacinas profiláticas HPV tipo-específicas. (AU)



Título: Avaliação dos mecanismos moleculares das vias de p53/ARF e IFN-beta envolvidos com a resposta de células de melanoma ao tratamento com os transgenes p19Arf e IFN-beta

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 416.801,64

Valor Desembolsado (R\$): 395.571,70

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/12/2011 **Término:** 30/11/2015

Resumo:

O melanoma maligno é uma forma de câncer com alto índice de morte devido, em parte, à sua tendência de formar metástases. Aproximadamente 90% dos casos de melanoma retêm p53 selvagem e talvez isto possa ser utilizado como uma ferramenta para dirigir a expressão do vetor de interesse. O Setor de Vetores Virais (SVV - Incor - FMUSP) tem desenvolvido vetores adenovirais onde expressão dos transgenes é controlada pelo fator de transcrição e supressor de tumor, p53. O SVV também tem aperfeiçoado estes vetores com a modificação na proteína fibra que permite a eficiente transdução de um amplo espectro de células alvos sem a dependência do receptor viral do adenovírus selvagem, CAR. Utilizando estes vetores, o SVV mostrou que o tratamento combinado, mas não individual, com vetores virais codificando p19Arf e IFN-beta induziu morte em células B16, melanoma de camundongo. Assim, propomos novos estudos que têm como alvo a identificação de genes críticos que são ativados pelo tratamento combinado e que agem como mediadores da resposta celular para a estratégia de transferência gênica. Com este projeto, iremos transferir a combinação gênica (p19Arf e IFN-beta) em células B16 e iremos comparar o perfil de expressão gênica dessas células contra células que receberam apenas um ou outro gene. Além disso, iremos realizar ensaios funcionais com o alvo de comprovar o papel dos fatores identificados na resposta ao tratamento com os vetores adenovirais. Além disso, a localização subcelular, modificação pós-traducional e interação de proteínas que são conhecidas como críticas para p53/ARF ou IFN-beta serão avaliadas após tratamento viral. Esperamos que a elucidação dos mecanismos envolvidos na resposta das células de melanoma ao tratamento combinado de p19Arf e IFN-beta possa ser útil para o entendimento da biologia tumoral e, possivelmente, possa direcionar novas intervenções terapêuticas. (AU)



Título: Estudo dos efeitos de E6 e E7 de HPV16 e HPV6 nas vias de sinalização iniciadas por toll like receptors (TLR)

Pesquisador Responsável: Luisa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 410.728,36

Valor Desembolsado (R\$): 388.552,59

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/10/2011 **Término:** 30/09/2015

Resumo:

A infecção por tipos específicos de HPV, conhecidos como de alto risco ou carcinogênicos, são responsáveis por levar ao desenvolvimento do câncer cervical. Em 2008, 529.800 mulheres desenvolveram câncer do colo de útero no mundo, sendo que 275.100 vieram a óbito devido a esse. No caso da progressão do câncer ocorre a integração do genoma viral ao da célula infectada o que freqüentemente acarreta a perda ou interrupção do gene E2 causando a contínua expressão de E6 e E7. Tanto E6 quanto E7 também participam na desregulação do sistema imune inato interferindo na expressão de receptores do tipo Toll (Toll-like receptors, TLR), um passo importante na progressão do câncer. Inúmeros trabalhos indicam que a sinalização por TLR contribui para o crescimento de tumor em diferentes órgãos e sua ativação em células cancerígenas com subsequente produção de citocinas e quimiocinas promovem angiogênese, sobrevivência celular, quimioresistência e, portanto progressão tumoral. Entretanto pouco se sabe sobre como o HPV influencia as vias de sinalização por TLR durante a infecção e progressão do câncer de colo de útero. Esse projeto tem como objetivo estudar os efeitos da infecção por HPV nas vias de sinalização de Toll like receptors (TLR) em queratinócitos humanos primários e amostras de lesões cervicais. (AU)



Título: Envolvimento das galectinas na angiogênese tumoral em modelo de melanoma murino e associação com o microambiente tumoral via receptores toll-like

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 330.964,02

Valor Desembolsado (R\$): 324.445,31

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/02/2012 **Término:** 31/03/2015

Resumo:

O melanoma é a forma mais letal entre os cânceres de pele. Essa neoplasia freqüentemente apresenta-se resistente a abordagens terapêuticas. A angiogênese associada ao tumor representa um crítico passo da tumorigênese, resultado da ação de diferentes citocinas e fatores de crescimento como VEGF produzidos no microambiente tumoral. As galectinas extracelulares participam de múltiplos processos biológicos incluindo angiogênese tumoral e metástases. A interação das galectinas com as células presentes no microambiente tumoral pode ocorrer via receptores toll-like sugerindo seu o envolvimento nos processos pro-inflamatórios e na secreção de citocinas. Recentemente mostramos que a ausência de gal-3 no estroma e parênquima tumoral diminui a angiogênese por interferir na resposta de macrófagos via VEGF e/ou TGF β 1. Entretanto, o envolvimento de galectinas extracelulares na angiogênese e na modulação do sistema imune no microambiente tumoral ainda não está esclarecido. Assim, este estudo visa buscar respostas ao envolvimento das galectinas no crescimento tumoral e angiogênese contribuindo ao combate do melanoma maligno. Nossos resultados mostram em camundongos wild-type, inoculados com células de melanoma murino, que ao inibir funcionalmente essas galectinas o crescimento tumoral foi menor que no grupo controle. No entanto, ao inibir as galectinas em camundongos knockout para MyD88 observamos um maior crescimento tumoral. Nossos resultados preliminares apontam as galectinas como potenciais moléculas envolvidas no crescimento tumoral, conferindo resistência e promovendo angiogênese. Sugerimos que essa resposta à galectinas ocorra via receptores Toll-like como apontam os experimentos com os camundongos knockout para MyD88. (AU)



Título: Cateteres totalmente implantáveis para tratamento oncológico: experiência com 1000 pacientes

Pesquisador Responsável: Antonio Eduardo Zerati

Valor Concedido (R\$): 13.465,52

Valor Desembolsado (R\$): 13.465,52

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/02/2012 **Término:** 30/11/2012

Resumo:

O acesso vascular tem grande importância no tratamento especialmente de pacientes oncológicos. Os cateteres totalmente implantáveis têm seu uso cada vez mais frequente, pois permite acesso seguro para a terapia endovenosa. O surgimento de novos dispositivos e de refinamentos técnicos, como a punção guiada por ultrassonografia, torna necessária a realização de estudos mais atuais tanto do procedimento de implante como no que concerne à evolução dos portadores desses cateteres. Nosso intuito é divulgar a casuística de um dos principais Centros de tratamento oncológico do mundo, refletindo os avanços técnicos dos dias atuais. Para tanto, serão avaliados prospectivamente os resultados imediatos do implante dos cateteres em 1000 pacientes portadores de neoplasias, interessando o sucesso imediato e a ocorrência de possíveis complicações associadas diretamente ao procedimento operatório, além de estudar a evolução dos mesmos ao longo e após o término do tratamento oncológico em relação à sua permeabilidade, eventos infecciosos e tromboembólicos, além de complicações relacionadas ao material.
(AU)



Título: Caracterização funcional da região 3'UTR do gene PHB em melanomas humano

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 618.944,89

Valor Desembolsado (R\$): 594.279,39

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/12/2011 **Término:** 01/04/2016

Resumo:

O melanoma cutâneo é um tipo de tumor epitelial originado nos melanócitos. Este tumor representa 4% das neoplasias malignas de pele e é considerado um importante problema de saúde pública. As altas taxas de mortalidade estão principalmente associadas ao seu comportamento agressivo, sua alta possibilidade de metástase e resistência ao tratamento. Os mecanismos de quimiorresistência característicos destes tumores ainda não são completamente esclarecidos e, portanto, o entendimento destes processos será útil para o delineamento de novas estratégias de tratamento. Estudos prévios de nosso grupo revelaram que o tratamento de linhagens de melanoma humano com cisplatina induziu o acúmulo de proibitina (PHB) em células sobreviventes. A PHB é uma proteína evolutivamente conservada e ubiquamente expressa envolvida em diversos processos celulares, incluindo proliferação celular. Além disso, a porção 3'UTR do gene PHB codifica um RNA regulador que atua como supressor tumoral independente de sua proteína. Em adição, outro estudo do nosso grupo revelou que alelos raros originados do SNP C/T na região 3'UTR do gene PHB foram associados com fatores de risco para o desenvolvimento de melanomas em pacientes afetados. Portanto, baseados nos achados prévios de nosso grupo e da literatura, este projeto tem como objetivo caracterizar a região 3'UTR do gene PHB para o melhor entendimento da função deste RNA regulador nos melanomas humanos podendo-se revelar como um possível agente terapêutico contra o este tumor combinado ou não com cisplatina. (AU)



Título: Aderência às indicações de colonoscopia para parentes em primeiro grau de pacientes diagnosticados com câncer colorretal

Pesquisador Responsável: Paulo Marcelo Gehm Hoff

Valor Concedido (R\$): 14.225,53

Valor Desembolsado (R\$): 13.908,76

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/11/2011 Término: 31/08/2012

Resumo:

O câncer de colo e reto é hoje o terceiro tipo de câncer com maior número de mortes nos Estados Unidos. A ocorrência desse tipo de câncer em um paciente com menos de 60 anos indica predisposição genética para a doença e conseqüentemente um risco aumentado da ocorrência de novos casos entre parentes em primeiro grau do paciente. Por este motivo desenvolveram-se nos Estados Unidos, com concordância entre instituições como o American College of Gastroenterology, American Cancer Society, The US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer e o American College of Radiology, diretrizes para orientar as condutas médicas na realização do rastreamento para o câncer colorretal. Entre estas condutas o American College of Gastroenterology aponta em seu "guideline" a colonoscopia como o exame de triagem mais indicado a ser realizado em parentes em primeiro grau de pacientes diagnosticados com câncer de colo e reto antes dos 60 anos. A intenção deste trabalho é avaliar o quanto os médicos do instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) que conduzem pacientes com câncer de colo e reto aderem a recomendação de indicar a colonoscopia para parentes em primeiro grau de seus pacientes diagnosticados com este tipo de câncer antes dos 50 anos. (AU)



Título: Combinação de agentes quimioterápicos e vetores adenovirais expressando p53 na terapia contra o câncer de próstata

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 558.537,87

Valor Desembolsado (R\$): 544.267,90

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/06/2012 **Término:** 31/05/2015

Resumo:

Câncer de próstata é responsável por 28% dos novos casos de câncer e está na segunda posição de mortalidade devido a câncer em homens. Pacientes que desenvolvem apenas o tumor localizado apresentam taxa de sobrevivência de 5 anos de quase 100%, no entanto, para pacientes com câncer de próstata metastático a taxa é de apenas 31%, mortalidade em 90% dos casos é resultado de disseminação sistêmica e metástase. Nesse projeto visamos combinar as quimioterapias tradicionais comumente usadas na clínica com novos vetores virais desenvolvidos no Laboratório de Vetores Virais (LVV) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e avaliar se a união de diferentes estratégias promove uma resposta sinérgica na indução da morte celular programada de linhagens de câncer de próstata e reduzem a progressão do tumor em modelo animal. Para isto, temos desenvolvido vetores Adenovirais não replicativos que expressam o gene p53 sob controle do promotor contendo elementos responsivos a p53, que estabelece um mecanismo de retroalimentação positiva e deve ser capaz de induzir uma expressão de p53 superior a outros vetores Adenovirais com expressão controlada pelo promotor constitutivo, CMV. Um segundo aperfeiçoamento no vetor Adenoviral foi a modificação da fibra com o tripeptídeo RGD, permitindo a transdução das células alvo, mesmo que estas não expressem o receptor para Adenovírus (CAR). Concomitante a estes vetores, pretendemos aplicar as drogas quimioterápicas Docetaxel, Mitoxantrona e Cabazitaxel com a expectativa de aumentar a morte celular. Obtendo-se uma boa resposta in vitro e in vivo, uma perspectiva desse trabalho será estender esse estudo para ensaios em células de câncer de próstata de pacientes e avaliar a relevância clínica dessa combinação terapêutica. (AU)



Título: Fatores preditivos recidiva de câncer colo-retal em pacientes com ressecção de metástase hepática

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 15.264,53

Valor Desembolsado (R\$): 15.180,50

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/03/2012 **Término:** 28/02/2013

Resumo:

Um dos principais focos de metástase do câncer colo-retal é hepático, ocorrendo em 40-50% dos pacientes. Até alguns anos atrás, a presença de doença metastática para o fígado era sinônimo de doença incurável. Contudo, a literatura tem mostrado resultados surpreendentes, onde a ressecção cirúrgica da metástase hepática tem demonstrado sobrevida de 25 a 55% em cinco anos, sugerindo papel curativo. Entretanto, a recidiva pós ressecção completa é alta ocorrendo em 75% dos pacientes ressecados nos primeiros 2 anos pós cirurgia. Há diversos fatores que podem influenciar o prognóstico dos pacientes com metástase hepática ressecada e alguns deles podem tem valor preditivo em relação à recidiva. Neste estudo vamos analisar alguns marcadores clínicos e biológicos que apresentam valor prognóstico para recidiva do câncer colo-retal nesses pacientes operados de metástase hepática. O objetivo primário deste estudo é avaliar, por meio de um estudo de coorte retrospectivo, fatores clínicos e biológicos que possam influenciar a recidiva do câncer em pacientes ressecados da metástase hepática do câncer colo-retal. Para tanto, o estudo terá como desfecho a recidiva do câncer colo-retal em qualquer órgão, a qual será definida pela data do surgimento de 1 ou mais lesões em exame de imagem dentro de 2 anos da ressecção cirúrgica da metástase hepática. Este será um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com câncer colo-retal operados de metástases hepáticas. Serão elegíveis pacientes com diagnóstico de câncer colo-retal com metástase hepática e a seleção de pacientes será através de uma lista administrativa das hepatectomias realizadas no ICESP, dessa forma teremos que selecionar quais os casos referem-se à ressecção de metástase de câncer colo-retal. Nossa fonte de dados será obtida dos prontuários de pacientes que realizaram acompanhamento do câncer colo-retal com metástase hepática no ICESP a partir do ano de 2008 a 10 até atingirmos um número de 100. Coletaremos dados clínicos que possam estar relacionados a maior chance de recidiva pós cirurgia. Além das informações clínicas do prontuário, analisaremos alguns biomarcadores em pacientes com material disponível, como presença ou não de mutação nos códons 12 ou 13 do gene KRAS; presença ou não de mutação V600E no gene B-RAF; presença ou não de instabilidade de microssatélites (MSI) por meio de imuno-histoquímica para as proteínas codificadas pelos 4 genes de reparo MSH1, MSH6, MLH1 e PMS2. Primeiramente realizaremos uma análise descritiva das características dos pacientes, descritas através de proporção e mediana (e seus respectivos valores de dispersão). Posteriormente serão feitas análises correlativas através do teste do qui-quadrado para identificar fatores prognósticos para recidiva. Consideraremos para este estudo valores de p menor que 0,05, corrigindo para múltiplas comparações com o método de Bonferroni. (AU)



Título: Elucidação dos mecanismos moleculares que mediam a resposta da células de melanoma para a atividade combinada das vias de p53/arf e ifnb

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 1.169.470,69

Valor Desembolsado (R\$): 1.135.402,49

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/10/2011 **Término:** 31/03/2014

Resumo:

Relatos da literatura e os resultados do Setor de Vetores Virais (SW, InCor, FMUSP) têm mostrado que a morte celular pode ser induzida pela combinação de atividades das vias de p53/ARF e interferon tipo-I. Especificamente, o SVV mostrou que o tratamento combinado, mas não individual, com vetores virais codificando p19Arf e interferon- β (IFN β) induziu morte em células B16, melanoma de camundongo. Poucos dados existem para explicar exatamente como estes fatores distintos podem cooperar. Sabendo que ambas as vias de p53/ARF e IFN β têm impacto em expressão gênica, o SW propõe a implementação de novos estudos que têm como alvo a identificação de genes críticos que são ativados pelo tratamento combinado e que agem como mediadores da resposta celular para a estratégia de transferência gênica. A importância funcional dos fatores identificados será avaliada in vitro utilizando knockdown e/ou super-expressão do fator seguido por análise do ciclo celular, proliferação, atividade de p53 e morte de células B16. Em contraste a estes experimentos exploratórios, a localização subcelular, modificação pós-traducional e interação de proteínas que são conhecidas como críticas para p53/ARF (p53, mdm2, ASPP) ou IFN β (IFN β , IRF3, IRF7, Stat1 e Stat2) serão avaliadas após tratamento viral. O estabelecimento de um modelo humano para o estudo das interações de p53/ARF-IFN também está sendo proposto aqui. A elucidação dos mecanismos moleculares que mediam a resposta de células de melanoma para a atividade combinada das vias de p53/ARF e IFN β contribuirá para nosso conhecimento da biologia tumoral e, possivelmente, revelará oportunidades para intervenção terapêutica. (AU)



Título: Filtração glomerular:efeitos da suspensão hormonal tireoidiana versus TSH recombinante humano na radioiodoterapia do câncer da tireoide

Pesquisador Responsável: Marcelo Tatit Sapienza

Valor Concedido (R\$): 192.072,87

Valor Desembolsado (R\$): 176.128,99

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/10/2011 **Término:** 31/03/2014

Resumo:

A radioiodoterapia do carcinoma de tireóide é realizada há mais de seis décadas, promovendo confiável seguimento laboratorial e redução na taxa de recidiva da doença. Um dos aspectos do preparo do paciente para receber a dosagem de radioiodo consiste no estímulo da captação do iodo radioativo, seja pela elevação endógena do TSH por suspensão da reposição hormonal tireoidiana, ou exogenamente pelo uso do TSH recombinante humano. O hipotireoidismo reduz a função renal, e é de conhecimento que a função renal modifica o tempo de residência do iodo-131 no organismo podendo levar a irradiações indesejadas em órgãos e tecidos saudáveis. Portanto, teoricamente, o estímulo com TSH recombinante pode não ocasionar uma depressão transitória da função renal ocasionando menor nível de exposição à radiação decorrente destas terapias. Este projeto tem por objetivo avaliar os efeitos dos diferentes estímulos, endógeno e exógeno, sobre a função renal por intermédio da determinação direta de filtração glomerular com EDTA-51Cr. Será um estudo randomizado controlado, no qual 44 pacientes com indicação clínica de tratamento ablativo com iodo-131 serão submetidos ao estímulo endógeno ou estímulo com TSH recombinante. Adicionalmente, serão realizados cálculos dosimétricos para avaliar o nível de exposição à radiação que os pacientes estão sujeitos conforme os dois tipos de estímulos de captação de radioiodo. (AU)



Título: Diversidade de HPV e risco de câncer

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 104.196,78

Valor Desembolsado (R\$): 102.457,63

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/04/2012 **Término:** 31/03/2014

Resumo:

A evolução dos HPV está intimamente relacionada ao tropismo e potencial carcinogênico viral. Os HPV do gênero alfa-papilomavírus infectam as mucosas anogenital e oral, e alguns genótipos de HPV deste gênero causam aproximadamente todos os casos de câncer cervical, e de outras regiões anogenital e extragenital. Estes tipos de HPV, classificados como de alto risco oncogênico, pertencem a 5 espécies distintas: alfa-5, -6, -7, -9 e -11. Ainda assim, dentro de cada espécie, comportamentos tipo-específicos de persistência e carcinogênese são observados. Em um nível taxonômico ainda mais refinado, variantes moleculares de HPV-16 evoluíram de maneira a obter diferenças claras no que concerne a persistência do DNA viral e o risco de desenvolvimento de lesão de colo uterino de alto grau. Contudo, pouco se sabe a respeito da história natural de variantes de outros tipos que não HPV-16 e -18. Assim, este projeto tem por objetivo caracterizar a diversidade de genomas de HPV em amostras de tumores genitais e de cabeça e pescoço. Mais especificamente objetiva-se: (1) Identificar a prevalência dos diversos tipos de HPV em uma série de amostras de tumores genitais e de cabeça e pescoço; (2) Identificar as variantes moleculares presentes nos casos de infecção por alguns tipos de HPV do clado de alto risco oncogênico das espécies alfa-9 (HPV-16, -31, -35, -52 e -58), alfa-7 (HPV-18 e -45), e alfa-6 (HPV-56) nestas amostras; (3) Identificar tipos e variantes de HPV associados com tipos histológicos específicos; e (4) Verificar se a prevalência dos diversos tipos e variantes de HPV sofreu alterações durante as últimas 4 décadas (1970-10). A informação acerca da prevalência e distribuição tipo-específica de HPV é altamente desejada a fim de avaliar o impacto das vacinas profiláticas HPV tipo-específicas. (AU)



Título: Utilização de shRNA anti-hexon e anti-IVa2 durante a produção de vírus adeno-associado como estratégia de eliminar adenovírus helper: prova de princípio

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 105.847,07

Valor Desembolsado (R\$): 103.524,04

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/07/2012 **Término:** 30/06/2014

Resumo:

O Vírus Adeno-associado recombinante (rAAV) possui diversas vantagens que contribuem para a sua crescente aplicação na terapia gênica. O amplo tropismo, capacidade de transduzir células pós-mitóticas ou terminalmente diferenciadas, baixa frequência de integração, resposta imune moderada, alto título e expressão sustentada são características do rAAV que contribuem para a perspectiva de sua aplicação segura e bem sucedida em uma variedade de estratégias de terapia gênica. A produção de partículas de rAAV pode ser realizada por vários protocolos que, tipicamente, são muito difíceis de se realizar em larga escala. Isto se deve a complexidade da biologia do AAV e as adaptações que são incorporados nos vetores rAAV. Por exemplo, o uso de um vírus helper, como o Adenovírus, fornece fatores essenciais para a replicação do rAAV. Porém, a contaminação de estoques de rAAV com Adenovírus não é desejada e poderia prejudicar o uso do rAAV. Em outro exemplo, o uso do Adenovírus helper pode ser substituído pelo uso de um plasmídeo que codifica somente os fatores adenovirais minimamente necessários para apoiar a replicação do rAAV. Neste caso, a produção de rAAV envolve a co-transfecção de três plasmídeos (um que codifica o gene de interesse, outro que fornece genes rep e cap do AAV e o terceiro que fornece as funções helper). O problema com esta abordagem vem do procedimento de transição dos plasmídeos, um protocolo de difícil realização em escala larga. A meta final desse trabalho é desenvolver um método de produção de vetor viral Adeno-associado independente da transfecção de plasmídeos e que minimize o risco de contaminar o estoque de rAAV com vírus helper. Nesta proposta atual, descreve-se ensaios de prova de princípio de que a utilização de RNAi contra os genes adenovirais hexon e IVa2 eliminaria a contaminação do estoque de rAAV com o adenovírus helper. O sucesso desta primeira etapa é crítico para futuramente construir um sistema aprimorado para a produção de rAAV que também não envolve transfecção de plasmídeos. (AU)



Título: Estudo prospectivo da incidência de trismo induzido por radioterapia em pacientes com carcinoma espinocelular de boca

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva

Valor Concedido (R\$): 73.891,97

Valor Desembolsado (R\$): 70.497,91

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/08/2012 **Término:** 31/01/2015

Resumo:

Pacientes em tratamento para o câncer de boca frequentemente apresentam sequelas oriundas da radioterapia. Neste contexto, o trismo está entre as complicações mais frequentes e pode gerar implicações negativas para a saúde dos pacientes afetados, incluindo dificuldade de alimentação, perda de peso, dificuldade de fala, déficit de higiene bucal e, conseqüentemente, diminuição da qualidade de vida de pacientes oncológicos. Este trabalho tem como objetivo principal diagnosticar e determinar a incidência de trismo induzido pela radioterapia em pacientes que estão sendo tratados por carcinoma espinocelular de boca. Será realizada uma avaliação prospectiva da capacidade de abertura bucal dos pacientes durante o tratamento. Adicionalmente, será realizada uma correlação entre a ocorrência de trismo, a dose de radiação utilizada e as modalidades de tratamento empregadas. Serão coletadas informações demográficas e clínicas dos prontuários. Os pacientes incluídos nesta amostra serão divididos em 4 grupos de acordo com o tratamento: radioterapia tri-dimensional; radioterapia de intensidade modulada; radioterapia associada à quimioterapia e controle. Cada grupo será composto por 20 pacientes, as medições de abertura bucal serão realizadas 01 vez por semana com início no dia - 07 do tratamento, posteriormente, durante todo tratamento (aproximadamente 08 medições) e após a conclusão da radioterapia (1 ano de acompanhamento). O índice de medição de abertura bucal (máxima dimensão vertical e movimento lateral mandibular) será aplicado de acordo com os critérios propostos por Dijkstra et al., 2006 e Kent et al., 2008 com auxílio das escala de variação de motição (TheraBite ROM Scales e The OraStretch" ROM Scales). A gradação do trismo será realizada de acordo com os Critérios de terminologia comum para eventos adversos, versão 4 (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA). A expectativa dos pesquisadores é contribuir para a melhor caracterização da problemática do trismo em pacientes oncológicos e, posteriormente, para o aprimoramento do tratamento desta grave toxicidade da radioterapia de cabeça e pescoço. (AU)



Título: A influência da instabilidade microssatélite e outros biomarcadores nos desfechos clínicos de pacientes com câncer colorretal avançado: um estudo de caso controle

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 119.261,44

Valor Desembolsado (R\$): 114.377,32

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/03/2013 **Término:** 31/08/2015

Resumo:

Este será um estudo clínico de caso-controle que avaliará se a presença de alguns biomarcadores, como instabilidade microssatélite (MSI) e mutações KRAS e BRAF impactam na taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global de pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm), que foram submetidos à quimioterapia à base de oxaliplatina ou irinotecano. Os casos serão os pacientes com CCRm e presença de instabilidade microssatélite de alto grau (MSI-H) e os controles serão aqueles com estabilidade microssatélite ou instabilidade de baixo grau (MSI-L/S). Os pacientes elegíveis serão identificados por lista administrativa dos ambulatórios de Oncologia Gastrointestinal do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), entre dezembro de 2009 e janeiro de 11. Deverão ter recebido, no mínimo, 2 meses de quimioterapia até janeiro de 11 para que, pelo menos, uma avaliação radiológica, pós a da linha de base, tenha sido realizada com o intuito de checar se houve resposta ou não ao regime quimioterápico proposto. No nosso serviço, geralmente, usa-se FLOX, em primeira linha; irinotecano monodroga, em segunda linha e irinotecano + cetuximabe, em terceira linha, quando KRAS mutado. Apesar da introdução de novas drogas no tratamento do CCR, a sobrevida global, no estágio IV, ainda é baixa e pouco se sabe sobre o impacto da MSI e de outros biomarcadores na resposta ao tratamento, principalmente, na doença metastática, pois a pesquisa destes biomarcadores é mais freqüente na adjuvância. Tumores com MSI tendem a apresentar melhor sobrevida em estágios precoces, contudo, no CCRm a sua prevalência é baixa e os dados prognósticos são limitados. A determinação de MSI-H será através de imunohistoquímica para expressão de proteínas MLH-1, MSH6, MSH2, PMS2. As mutações serão avaliadas por sequenciamento genético. (AU)



Título: Avaliação do efeito da palonasetrona e a associação palonasetrona/aprepitanto na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes oncológicos de alto risco pela escala de Apfel

Pesquisador Responsável: Angela Maria Sousa

Valor Concedido (R\$): 162.543,75

Valor Desembolsado (R\$): 153.162,84

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/09/2012 **Término:** 31/08/2015

Resumo:

A incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios ainda é significativa, variando de 20 a 50% em cirurgia ambulatorial, podendo chegar a 70% em alguns grupos cirúrgicos. Novos antieméticos com diferentes mecanismos de ação, utilizados para prevenção de náuseas pós-quimioterapia, vem sendo propostos para tratar náuseas e vômitos pós-operatórios. O aprepitanto, bloqueador de neurocininas e a palonasetrona, bloqueador 5HT-3, estão incluídos nessa categoria de antieméticos. O presente estudo pretende avaliar prospectivamente pacientes de ambos os gêneros internados no ICESP para serem submetidos a cirurgias oncológicas videolaparoscópicas. Estudo controlado, randomizado e duplo encoberto de pacientes classificados pelo anestesista com escore de APFEL 3 ou 4. Serão distribuídos em quatro grupos que receberão um comprimido na véspera da cirurgia, uma injeção na sala cirúrgica e uma injeção endovenosa ao término da cirurgia: Grupo 1: ondansetrona 4 mg associado a dexametasona 4 mg EV na SO + placebo VO pré-operatório (controle); Grupo 2: palonasetrona 0,075 mg associado a dexametasona 4 mg EV na SO + placebo VO pré-operatório; Grupo 3: palonasetrona 0,075 mg associado a dexametasona 4 mg EV na SO + aprepitant 10 mg pré-operatório. Grupo 4: ondansetrona 4 mg associado a dexametasona 4 mg EV na SO + aprepitant 10 mg pré-operatório. Todos os pacientes receberão anestesia geral com Midazolam 0,1 mg/kg, Fentanil 2 a 5 mcg/kg, propofol 2 a 3 mg/kg e cisatracúrio 0.3 mg/kg. A manutenção da anestesia se fará com infusão de propofol e remifentanil para manter BIS entre 50 e 60, PA + ou - 30% dos valores pré-operatórios. Ao final da cirurgia, uma das soluções acima será injetada por via EV e a prescrição da solução pós-operatória realizada. Na RPA será instalada analgesia controlada pelo paciente com solução de morfina 1 mg/ml e registrados dor e efeitos adversos. Na vigência de NVPO, droperidol 0.625 mg será injetado EV como resgate. Serão quantificados episódios de vômitos e intensidade de náuseas por escala visual analógica e descritiva de Likert até 24 h da cirurgia. (AU)



Título: Análise de expressão de genes relacionados a via de MELK em astrocitomas

Pesquisador Responsável: Miyuki Uno

Valor Concedido (R\$): 554.297,02

Valor Desembolsado (R\$): 539.336,21

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/12/2012 **Término:** 30/11/2014

Resumo:

Com o intuito de descobrir novos alvos terapêuticos o nosso grupo de pesquisa selecionou genes hiperexpressos em glioblastomas (GBMs) em relação ao astrocitoma pilocítico (AGI) pela análise de microarray de oligonucleotídeos. Entre os genes selecionados, o da proteína quinase denominada MELK (Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase) mostrou uma maior expressão em GBMs em relação ao AGI, confirmado posteriormente por PCR em tempo real (qRT-PCR) em uma série ampliada de astrocitomas. Posteriormente, em estudos funcionais in vitro, observou-se uma redução na proliferação e de formação de colônias em crescimento independente de ancoragem após o silenciamento da expressão de MELK por siRNA. Foi observado também que MELK pode estar inibindo a apoptose, bem como estar envolvido no aumento da migração celular (Resultados Preliminares). Uma maior limitação em estudos do papel de MELK como uma proteína quinase é a falta de conhecimento dos processos celulares ou vias de sinalização nos quais estão envolvidos. Pela grande potencialidade de MELK como alvo terapêutico, a continuidade deste estudo é fundamental para o melhor entendimento da função de MELK no envolvimento da tumorigênese dos astrocitomas. Este projeto, portanto, tem como objetivo analisar o perfil de expressão de um painel de genes relevantes para os processos celulares da via relacionadas a MELK no processo da tumorigênese (proliferação, migração, apoptose) através da realização do estudo de expressão gênica de três RT2 Profiler PCR Arrays (Cancer Pathway Finder, Cell Motility e Apoptosis) antes e após silenciamento da expressão de MELK por siRNA em linhagem estabelecida de GBM. O estudo de expressão de proteínas será realizada através de eletroforese bidimensional por espectrometria de massa. A validação da expressão dos genes relevantes será realizada por qRT-PCR em uma casuística de astrocitomas de diferentes graus de malignidade. Os resultados esperados são entender melhor o papel de MELK e de proteínas envolvidas em processos e vias de sinalização em astrocitomas, que poderiam levar à descoberta de novos alvos terapêuticos. (AU)



Título: Análise do impacto das proteínas E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 sob as vias de transdução de sinal mediadas por MAPK

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 801.983,52

Valor Desembolsado (R\$): 774.716,25

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/12/2012 **Término:** 31/07/2015

Resumo:

A infecção por HPV-16 está fortemente associada ao risco de desenvolvimento de neoplasias do colo do útero. Este é o tipo viral mais prevalente tanto em amostras de citologia normal quanto em amostras de câncer cervical no mundo todo. A variabilidade nucleotídica intra-típica de HPV-16 tem sido extensivamente estudada resultando em importantes achados no que concerne à filogenia e evolução do vírus e a história natural das infecções. Variantes Asiático-Americanas e E-350G de HPV-16 tem sido associadas com maior risco de persistência da infecção e câncer cervical quando comparadas com a variante Européia protótipo, embora esta ainda apresente alto risco quando comparada a outros tipos virais. Alguns estudos tem demonstrado diferenças funcionais entre as proteínas E6/E7 de distintas variantes moleculares de HPV-16 que poderiam explicar as diferenças no potencial oncogênico observadas. Dados recentes do nosso grupo apontaram para a expressão aumentada da proteína MAP2K1 especificamente em queratinócitos infectados com a variante E-350G (ou L83V). Estes dados apóiam resultados de outros que observaram que a via de MAPK está aumentada em células expressando a proteína E6 da variante E-350G (ou L83V). Pelo exposto, é necessário analisar a ação das proteínas E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 na via de transdução de sinal mediada por MAPK. Assim, objetiva-se: (1) Analisar os níveis de ativação de proteínas efetoras da via de MAPK (NOTCH1, MEK1/2 e ERK1/2) em queratinócitos infectados com E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 (AA, E-P, E-350G); (2) Analisar os efeitos da interação entre E6/E7 das diferentes variantes moleculares de HPV-16 com NOTCH1 sob o potencial transformante medido indiretamente através de ensaios de formação de colônia; (3) Analisar os efeitos da interação de E6/E7 das diferentes variantes moleculares de HPV-16 com NOTCH1 na indução de angiogênese; (4) Analisar os efeitos de E6/E7 das diferentes variantes moleculares sob a via de MAPK quanto à indução de AP1, NF κ B e outros fatores de transcrição. Os resultados gerados neste estudo serão de extrema relevância para avaliar o impacto da variabilidade intra-típica de HPV-16 sob o potencial oncogênico observado. (AU)



Título: Modulação da expressão de galectina-3 frente às pressões seletivas de pH e oxigenação: um mecanismo para a heterogeneidade tumoral?

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 74.501,72

Valor Desembolsado (R\$): 73.804,36

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/01/2013 **Término:** 30/06/2014

Resumo:

A heterogeneidade observada nos tumores humanos é um fenômeno extremamente importante para entender a progressão tumoral e a resposta à intervenção terapêutica. Diversos fatores, como níveis alterados de pH e oxigenação, contribuem para a heterogeneidade do tumor ao induzirem alterações genéticas ou modificações na expressão gênica das células tumorais. Com a atuação dessas diferentes pressões seletivas, é sugerida a coexistência de múltiplas populações de células tumorais, as quais assumem diferentes estratégias de sobrevivência. A galectina-3 é uma proteína de ligação a β -galactosídeos que se encontra envolvida na adaptação tumoral frente às pressões do microambiente como hipóxia, privação de nutrientes e ação de quimioterápicos. Em nosso laboratório, foi observada a expressão de novo da galectina-3 em tumores gerados nos animais knock-out para esse gene a partir de células de melanoma murino que possuem o gene dessa molécula silenciado por metilação do promotor. Assim, este trabalho procura entender que fatores influenciam a expressão de galectina-3 no tumor e qual a consequência desse fato para a progressão tumoral. É nossa intenção, portanto, verificar se a expressão de galectina-3 é alterada in vitro por flutuações de oxigenação e acidez, assim como verificar in vivo se um tumor heterogêneo em relação à galectina-3 tem maior chance de se estabelecer e crescer comparado a tumores não heterogêneos. (AU)



Título: Prevalência do aneurisma de aorta abdominal em pacientes portadores de tumores sólidos e avaliação do diâmetro do aneurisma de pacientes em quimioterapia

Pesquisador Responsável: Antonio Eduardo Zerati

Valor Concedido (R\$): 16.118,64

Valor Desembolsado (R\$): 16.045,48

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/02/2013 **Término:** 31/01/2014

Resumo:

Há trabalhos na literatura que evidenciam alterações da função endotelial provocadas pela quimioterapia, com relatos de indivíduos que desenvolveram dissecação da aorta durante o tratamento oncológico cuja etiologia parecia ser atribuível ao uso destas drogas. Quanto aos aneurismas arteriais, não está definida a influência do tratamento quimioterápico no risco de expansão e rotura, especialmente nas dilatações da aorta abdominal, que são as mais frequentes. Essa relação pode influenciar na indicação precoce do tratamento cirúrgico de aneurismas da aorta em pacientes nos quais se planeja quimioterapia, o que explica a relevância do estudo que propomos. Dessa forma, por tratar-se de doenças que acometem pacientes de faixa etária semelhante, torna-se importante conhecer a prevalência de aneurisma da aorta abdominal em portadores de tumores sólidos e o comportamento das dimensões desses aneurismas naqueles em vigência de tratamento quimioterápico. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de aneurisma da aorta abdominal nos pacientes em tratamento oncológico por tumores sólidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) admitidos no período de Janeiro a Junho de 10. O outro objetivo consiste em verificar a evolução das dimensões do aneurisma nos indivíduos submetidos a tratamento quimioterápico. (AU)



Título: Avaliação prospectiva de fatores preditivos de resposta ao tratamento e prognósticos em pacientes com neoplasia avançada das vias biliares

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 260.202,88

Valor Desembolsado (R\$): 224.802,19

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 31/12/2015

Resumo:

Este será um estudo clínico quase-experimental e exploratório, prospectivo, de pacientes com câncer das vias biliares irressecável e/ou metastático e candidatos a tratamento paliativo utilizado na nossa rotina com o esquema de cisplatina e gencitabina. O objetivo principal deste estudo é avaliar de forma exploratória o papel do PET como preditor do comportamento biológico tumoral em pacientes com neoplasia de vias biliares em estágios avançados. Metodologia: Pacientes atendidos nos ambulatórios de Oncologia Gastrointestinal do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) serão rastreados para elegibilidade pelo seu oncologista. Serão elegíveis os pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo: Diagnóstico de adenocarcinoma de vias biliares intra ou extra-hepática (colangiocarcinoma intra e extra-hepático, adenocarcinoma de vesícula biliar) não passível de tratamento cirúrgico curativo. Disponibilidade do material histológico proveniente de cirurgia ou biopsia confirmando tratar-se de colangiocarcinoma ou adenocarcinoma de vesícula biliar. Candidatos a tratamento quimioterápico paliativo com cisplatina e gencitabina. Tratamento e Avaliações: Pacientes elegíveis serão tratados, com o esquema de quimioterapia contendo cisplatina e gencitabina, que faz parte da rotina do Instituto. Este consiste na combinação cisplatina 25 mg e gencitabina 1000 mg por via intravenosa no D1 e D8 a cada 21 dias. Este esquema quimioterápico é comumente utilizado neste cenário, com benefício clínico em torno de 70%, sendo a terapia padrão do nosso serviço. (AU)



Título: Prevalência do aneurisma de aorta abdominal em pacientes portadores de tumores sólidos e avaliação dos diâmetros do aneurisma de pacientes em quimioterapia

Pesquisador Responsável: Antonio Eduardo Zerati

Valor Concedido (R\$): 16.416,62

Valor Desembolsado (R\$): 16.343,46

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/02/2013 **Término:** 31/01/2014

Resumo:

Há trabalhos na literatura que evidenciam alterações da função endotelial provocadas pela quimioterapia, com relatos de indivíduos que desenvolveram dissecação da aorta durante o tratamento oncológico cuja etiologia parecia ser atribuível ao uso destas drogas. Quanto aos aneurismas arteriais, não está definida a influência do tratamento quimioterápico no risco de expansão e ruptura, especialmente nas dilatações da aorta abdominal, que são as mais frequentes. Essa relação pode influenciar na indicação precoce do tratamento cirúrgico de aneurismas da aorta em pacientes nos quais se planeja quimioterapia, o que explica a relevância do estudo que propomos. Dessa forma, por tratar-se de doenças que acometem pacientes de faixa etária semelhante, torna-se importante conhecer a prevalência de aneurisma da aorta abdominal em portadores de tumores sólidos e o comportamento das dimensões desses aneurismas naqueles em vigência de tratamento quimioterápico. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de aneurisma da aorta abdominal nos pacientes em tratamento oncológico por tumores sólidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) admitidos no período de Janeiro a Junho de 10. O outro objetivo consiste em verificar a evolução das dimensões do aneurisma nos indivíduos submetidos a tratamento quimioterápico. (AU)



Título: Efeitos cognitivos da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de cólon

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 104.466,14

Valor Desembolsado (R\$): 96.243,99

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 31/10/2015

Resumo:

Evidências consistentes sugerem que a quimioterapia (QT) sistêmica para o tratamento do câncer pode apresentar efeitos deletérios na cognição, levando a prejuízos de memória, atenção, velocidade de processamento, e função executiva. A maioria dos estudos anteriores, entretanto, foi realizada em mulheres com câncer de mama, o que levanta a possibilidade de que o déficit possa ter sido causado por alterações hormonais e/ou menopausa precoce induzidas pela QT. O estudo pretendido é uma análise prospectiva dos efeitos cognitivos da QT adjuvante em 60 pacientes portadores de câncer de cólon estádios II e III, em comparação a 60 indivíduos com câncer de cólon estágio II não submetidos à QT. Propõe-se uma avaliação cognitiva com testes neuropsicológicos e estudo multiparamétrico por ressonância magnética (RM) do encéfalo. Estudos de neuroimagem estrutural e funcional têm demonstrado que técnicas avançadas de RM exibem boa correlação com parâmetros clínicos e com medidas de desempenho cognitivo. São marcadores precoces de doença e sinalizam potenciais substratos neuropatológicos relacionados ao declínio funcional dos pacientes. A avaliação cognitiva será realizada antes do início da QT (t0), imediatamente após (t1) e 3 meses após o término do tratamento (t2). Uma subpopulação do estudo será submetida a exame de RM sem contraste em aparelho de alto campo, com estudos de volumetria, imagens de tensor de difusão, RM funcional, e perfusão com técnica arterial spin labeling. Esta pesquisa visa fornecer dados pioneiros sobre os efeitos cognitivos da QT em pacientes com câncer de cólon, com potenciais implicações na qualidade de vida destes indivíduos. (AU)



Título: Galectina-3 em mecanotransdução: implicações para o papel pró-angiogênico de galectina-3

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 350.776,45

Valor Desembolsado (R\$): 339.588,09

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 28/02/2015

Resumo:

A identificação de moléculas que desempenhem papéis multifuncionais, presentes tanto no microambiente quanto no tumor pode auxiliar o delineamento de terapias mais específicas/eficazes contra células tumorais melhores adaptadas. Diversos estudos mostraram galectina-3 (gal-3) com importante papel no sucesso tumoral por favorecer o crescimento tumoral, progressão, angiogênese e metástase. Esta galectina apresenta expressão modulada em diferentes cânceres e atua como modulador da adesão célula-matriz extracelular. Nosso grupo mostrou que a inoculação subcutânea de melanoma murino que expressa gal-3 em camundongos wild type induz um aumento da região vascularizada, maior crescimento tumoral e menor área necrótica comparado a inoculação de melanoma sem expressão de gal-3. Estudos recentes evidenciaram um aumento da expressão de gal-3 ao redor de áreas necróticas e em células tumorais na região intravascular de tumores primários e metástase. A presença de vasos mosaicos em tumores já foi descrita por diferentes grupos. O termo tubulogênese se refere a formação de estruturas tubulares por células endoteliais. Nesse contexto, o mimetismo vasculogênico é definido pela habilidade de células tumorais em mimetizar células endoteliais formando um padrão de redes semelhante ao de células vasculogênicas. Estudos recentes mostram que o silenciamento de gal-3 em células HUVEC reduz a formação de estruturas tubulares (tubulogênese). Semelhantes experimentos em células de melanoma, mostram que o silenciamento de gal-3 reduz o mimetismo vasculogênico e a capacidade de invasão. Levando em conta a importância da sinalização por mecanotransdução para as células endoteliais em contato com shear stress, presumimos que esta sinalização também pode ser importante para as células tumorais em contato com o fluxo sanguíneo. O efeito do shear stress na síntese de matriz extracelular e mais especificamente na expressão de galectina-3, por células de melanoma, ainda não foram investigados. Assim, a hipótese deste projeto é que, em células de melanoma, o shear stress induz modulações na expressão de gal-3 secretada para a matriz extracelular, induzindo mimetismo vasculogênico e/ou tubulogênese. O objetivo geral do presente projeto é avaliar o papel de gal-3 secretada, após shear stress, bem como a importância desta proteína na indução de mimetismo vasculogênico de células de melanoma humano e tubulogênese de células endoteliais. Os objetivos específicos deste projeto de pesquisa são: i) Investigar modulações na expressão de gal-3 após reorganização da matriz induzida por shear stress em células de melanoma humano. ii) Investigar se a

reorganização da matriz induzida pelo shear stress induz mimetismo vasculogênico e tubulogênese; iii) Avaliar o efeito da inibição de gal-3, na indução do mimetismo vasculogênico e tubulogênese; iv) Investigar se a reorganização da matriz induzida pelo shear stress induz formação de cluster de integrinas e ativação sinalização via FAK/SHP-2 em células de melanoma; v) Investigar se a reorganização da matriz induzida pelo shear stress modula a migração de células de melanoma; iv) Avaliar a expressão de proteínas envolvidas na angiogênese tumoral e mimetismo vasculogênico, após shear stress. Resultados preliminares deste projeto mostraram um aumento da expressão proteica de gal-3 no meio de cultura e na matriz extracelular de melanomas (SKMel37) submetidas à mecanotransdução por shear stress comparadas as células mantidas em condição estática. No homogenato total celular não houve alteração na expressão de gal-3 após estímulo por shear stress. A análise, por microscopia confocal, sugere que melanomas submetidos ao shear stress apresentam morfologia mais fusiforme do que as células mantidas na condição estática. Assim, resultados preliminares sugerem que a expressão de gal-3 é modulada por shear stress sendo assim uma interessante via para investigação de mecanismos pró-angiogênicos no microambiente tumoral. (AU)