



**Título:** Prevalência e diversidade de Beta-papillomavirus em amostras anogenitais e orais de homens do estudo HIM

**Pesquisador Responsável:** Laura Cristina Sichero Vettorazzo

**Valor Concedido (R\$):** 806.244,19

**Valor Desembolsado (R\$):** 801.442,26

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/05/2013      **Término:** 30/04/2015

**Resumo:**

O HPV é transmitido principalmente através do contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores do colo do útero, da vulva e do ânus em mulheres, câncer do pênis e do ânus em homens, assim como os tumores da cabeça e pescoço, em ambos os sexos. Estudos caso-controle realizados em mulheres com câncer cervical mostrou que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres de desenvolver esta neoplasia. No entanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV na região genital masculina. Desde 2005, um estudo prospectivo em homens Internacional (infecção por HPV em homens - HIM - Brasil, México, Estados Unidos) está sendo realizada com seguimento de 4.500 homens a cada 6 meses para 4 anos. Para genotipagem viral das amostras, uma metodologia capaz de identificar 37 tipos de HPV geralmente detectadas em amostras genitais femininas é utilizada. Análise inicial do estudo HIM revelou uma prevalência de HPV de 65,2%, dos quais 14,7% foram categorizadas como infecções não classificadas, ou seja, sem tipo definido. Entre essas amostras não classificadas de escroto / pênis e canal anal, alta prevalência de b-HPV foi observado usando um protocolo de PCR-sequenciamento. Além disso, um subconjunto de 17 amostras foi analisada por meio da metodologia de Luminex e infecções múltiplas por diferentes tipos de b-HPV foram desvendados na maioria das amostras, sugerindo que o protocolo de PCR-sequenciação pode subestimar a verdadeira prevalência de tipos virais "cutâneo". A fim de entender melhor o significado desses tipos virais da história natural da infecção por HPV, o nosso objetivo é: (1) Determinar a frequência de cada b-HPV detectados entre 1,000 amostras combinadas orais / peniana / canal anal em três diferentes visitas de acompanhamento; (2) Identificar fatores independentemente associados com a aquisição, persistência e eliminação dessas tipos de HPV em diferentes sítios anatômicos dos homens participantes do estudo HIM. Para atingir estes objetivos, pretende-se estabelecer em nosso laboratório a sensível metodologia de Luminex atualmente bem estabelecida para a detecção e tipagem de b-HPV. (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\$):** 354.646,49

**Valor Desembolsado (R\$):** 338.066,55

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Doutorado

**Vigência: Início:** 01/05/2013      **Término:** 31/07/2016

**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 transduzindo 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 colônias; (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 $\kappa$ 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:** Indicadores de qualidade de terapia nutricional enteral para pacientes oncológicos: frequência de diarreia e constipação

**Pesquisador Responsável:** Dan Linetzky Waitzberg

**Valor Concedido (R\$):** 12.358,25

**Valor Desembolsado (R\$):** 12.358,25

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

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

**Resumo:**

Os pacientes com câncer estão mais suscetíveis à perda de peso e tecidos corporais que, aliados ao tratamento, podem contribuir com a desnutrição. A alta prevalência de complicações gastrointestinais, como a diarreia e a constipação, podem agravar esses processos, bem como a localização, o tipo de tumor, a presença e a duração de sintomas. A diarreia também pode estar relacionada à contaminação microbiológica da dieta, velocidade de infusão, volume administrado, idade do indivíduo e período de hospitalização. A Terapia Nutricional Enteral (TNE) frequentemente é associada à ocorrência de diarreia. Esta ocorrência pode gerar mudanças no tratamento, aumento no custo e tempo hospitalar e se torna, um importante indicador de qualidade de vida do paciente com câncer. Da mesma forma, a monitoração da ocorrência de constipação é importante para o prognóstico da doença em pacientes críticos. O estudo tem como objetivo avaliar a frequência do registro de diarreia e constipação em pacientes em TNE do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), antes e após treinamento através da construção e avaliação dos indicadores de qualidade em Terapia Nutricional (TN), determinando a sua efetividade e promovendo esclarecimentos sobre a qualidade da TN em um Centro de Excelência em Tratamento Oncológico. Após primeira análise será promovido um treinamento para equipe assistencial e novamente coletado os indicadores. Os resultados serão analisados através de metas propostas pelo International Life Sciences Institute (ILSI) antes e após treinamento e serão divulgados os protocolos institucionais elaborados pela Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) do ICESP, que trata do manejo da diarreia e constipação em pacientes oncológicos. (AU)



**Título:** Perfil de expressão de biomarcadores no carcinoma de canal anal e correlação com falha ao tratamento com quimio-radioterapia

**Pesquisador Responsável:** Renata de Almeida Coudry

**Valor Concedido (R\$):** 253.630,14

**Valor Desembolsado (R\$):** 221.841,89

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/05/2013      **Término:** 31/07/2015

**Resumo:**

O câncer do canal anal é uma neoplasia rara, mas que vem apresentando aumento em sua incidência, atualmente estimada em 1.4 a cada 100.000 homens e 1.7 a cada 100.000 mulheres. Existem evidências de que os principais fatores de risco para o câncer de canal anal são infecção persistente pelo HPV (papilomavírus humano), imunossupressão por infecção pelo HIV e tabagismo. Em outros tipos de tumores sólidos, a exemplo do câncer de cólon, são conhecidos biomarcadores que se correlacionam com agressividade da doença e benefício do tratamento quimioterápico. O conhecimento desses marcadores no câncer de canal anal poderá permitir um tratamento mais direcionado e mais custo-efetivo desta neoplasia. Objetivo: Identificar biomarcadores que se correlacionem com desfecho de eficácia (resposta ao tratamento) em pacientes com carcinoma de células escamosas do canal anal. Como objetivo secundário, avaliar correlação dos biomarcadores com sobrevida livre de progressão, sobrevida global e se há diferença entre pacientes HIV-positivo e HIV-negativo. Metodologia: Será pesquisada expressão protéica de Ki-67, CDKN1A, Timidilato Sintase e ERCC-1 por imunistoquímica e mutação nos genes EGFR, KRAS, BRAF e TP53 em blocos teciduais (incluídos em parafina) de pacientes com câncer de canal anal tratados com quimio-radioterapia no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Pesquisa e genotipagem do HPV serão realizadas através da plataforma HPV INNO-LiPA Extra Genotyping Assay, incluindo 7 tipos de baixo risco (6, 11, 40, 43, 44, 54 e 70), 18 subtipos de alto risco (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82) e alguns tipos adicionais (69, 71 e 74). Estatística descritiva será usada para as características da população estudada e a frequência das alterações nos biomarcadores. Variáveis tempo-para-o-evento serão estimadas pelo método de Kaplan Meier. Análises correlativas entre biomarcadores e o desfecho clínico de taxa de resposta serão avaliadas através de Teste Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher quando indicado. Intervalo de confiança de 95% será calculado para a frequência de alterações de biomarcadores. Análises correlativas entre biomarcadores e o desfechos clínicos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global de acordo com infecção pelo HIV serão avaliados pelo teste de log rank (variáveis tempo-para-o-evento). Teste de Bonferroni será utilizado para múltiplas comparações. (AU)



**Título:** Avaliação do uso do <sup>68</sup>Ga-peptídeo análogo de somatostatina PET/CT como ferramenta diagnóstica em tumores neuroendócrinos e sua correlação com marcadores moleculares

**Pesquisador Responsável:** Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff

**Valor Concedido (R\$):** 367.028,47

**Valor Desembolsado (R\$):** 337.016,09

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/06/2013      **Término:** 30/11/2015

**Resumo:**

Apesar dos recentes avanços terapêuticos, a ressecção cirúrgica dos tumores neuroendócrinos (TNE) permanece como o único tratamento com potencial de cura e, portanto o desenvolvimento de exames que permitem sua detecção precoce é importante. Os exames utilizados para localização destes tumores incluem os de imagem estruturais (ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética (RM)) bem como os exames funcionais os quais se baseiam na propriedade dos TNE de expressarem receptores de somatostatina na sua superfície (cintilografia com <sup>111</sup>In-DTPA-octreotida (OctreoScan). A CT com emissão de pósitron que utiliza a deoxiglicose marcada com <sup>18</sup>F (18FDG PET/CT) é um exame de alta resolução, útil em tumores com alto metabolismo de glicose. Os estudos que avaliaram sua eficácia em TNE revelaram alta sensibilidade nos tumores de alto grau, entretanto a maioria destes tumores é indolente e de baixo consumo de glicose e portanto a 18FDG PET/CT tem pouca utilidade. O desenvolvimento recente da PET/CT utilizando análogos de somatostatina marcados com <sup>68</sup>Gálio proporciona associar a sensibilidade dos exames estruturais com a especificidade dos exames funcionais. Estudos recentes sugerem a superioridade desta ferramenta em relação aos exames convencionais disponíveis nos vários tipos de tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados. O objetivo primário deste projeto é avaliar a eficácia do <sup>68</sup>Ga-PEPTÍDEO ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA PET/CT em diferentes tipos de tumores neuroendócrinos e o objetivo secundário é correlacionar estes achados com o índice de proliferação Ki-67 e expressão gênica e proteica dos receptores de somatostatina e dos microRNAs considerados reguladores desses receptores. Este projeto foi desenvolvido por um grupo multidisciplinar envolvendo endocrinologistas, oncologistas, patologistas, biólogos e médicos da medicina nuclear. Como a história natural, avaliação diagnóstica e tratamento destes diversos tumores são diferentes foi optado pelo desenvolvimento de subprojetos específicos que visam o mesmo objetivo primário e secundário obedecendo às particularidades de cada tumor. (AU)



**Título:** Heart Failure Congress 13

**Pesquisador Responsável:** Marília Harumi Higuchi dos Santos

**Valor Concedido (R\$):** 14.541,52

**Valor Desembolsado (R\$):** 14.541,52

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Reunião - Exterior

**Vigência: Início:** 25/05/2013      **Término:** 28/05/2013

**Resumo:**



**Título:** Aumento transitório da perfusão tumoral como estratégia de melhora da distribuição de moléculas com potencial terapêutico em modelo experimental de melanoma

**Pesquisador Responsável:** Roger Chammas

**Valor Concedido (R\$):** 685.462,19

**Valor Desembolsado (R\$):** 659.961,71

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/07/2013      **Término:** 31/12/2015

**Resumo:**

Uma questão crítica no tratamento de pacientes com câncer é a acessibilidade de quimioterápicos a tumores após sua administração sistêmica. A elevada pressão intersticial dos tumores, decorrente da alta permeabilidade dos vasos tumorais e da baixa drenagem linfática, dificulta a infusão intratumoral de moléculas circulantes na corrente sanguínea, o que caracteriza um obstáculo à eficácia terapêutica. O uso de soluções hipertônicas parece ser uma estratégia interessante para aumentar as pressões hidrostática e coloidosmótica no plasma e, assim, reduzir a diferença de pressão entre interstício tumoral e vaso sanguíneo, resultando em melhor transporte transcápilar. Com base nisso, propomos neste projeto avaliar se mudanças transitórias na pressão hidrostática sanguínea através do uso de soluções hipertônicas favorecem a perfusão e distribuição de moléculas de potencial terapêutico em um modelo experimental de melanoma. Para isso, utilizaremos cisplatina, quimioterápico citotóxico de baixo peso molecular, e um anticorpo monoclonal específico para o fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGF-2), fator crítico para angiogênese e metástase em melanoma. Serão adotados métodos de imagem in vivo não invasivos, tais como SPECT e ultrassom, bem como abordagens histológicas e moleculares para avaliar a captação no tumor desses agentes quando administrados em veículo hipertônico e a resposta tumoral por trás dessa captação. Os resultados a serem obtidos contribuirão para aprimorarmos a forma como nós administramos agentes quimioterápicos, de modo a alcançarmos uma melhor eficácia antitumoral. (AU)



**Título:** Avaliação do papel funcional da expressão intra- e extracelular de PAR-4 (prostate apoptosis response-4) na tumorigênese da mama: implicações na quimiosensibilidade e potencial antitumoral

**Pesquisador Responsável:** Maria Aparecida Nagai

**Valor Concedido (R\$):** 1.100.810,14

**Valor Desembolsado (R\$):** 1.080.743,64

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

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

**Resumo:**

O câncer de mama é a neoplasia mais comum e a principal causa de morbidade e mortalidade entre as mulheres no mundo. No Brasil, dados de registros de câncer do Ministério da Saúde apontam o câncer de mama como a segunda neoplasia maligna mais frequente e a principal causa de mortalidade na população feminina, com estimativas de ocorrência de 52 mil novos casos de câncer de mama para o biênio 12/13, representando um importante problema de saúde no país (INCA, Ministério da Saúde 12; <http://www.inca.gov.br>). Nas últimas duas décadas, diversos estudos foram realizados buscando identificar alterações genéticas que possam ser utilizadas como marcadores no câncer de mama, entretanto, com poucas exceções, como é o caso do HER2, que é utilizado na clínica com sucesso, poucos biomarcadores efetivos foram identificados. Diversas evidências experimentais indicam que o gene PAWR (PKC apoptosis WT1 regulator; também denominado de PAR-4, prostate apoptosis response-4) desempenha papel central na sobrevivência celular e tem potencial terapêutico com seletividade para células tumorais. O PAR-4 tem papel importante nas vias intrínseca e extrínseca da apoptose, induzindo apoptose por sua habilidade de ativar a via de sinalização Fas-FasL-FADD-caspase 8, por inibir a via de sobrevivência celular do NF- $\kappa$ B, que requer a fosforilação de PAR-4 no resíduo T155 mediada por PKA e também por sua capacidade de regular negativamente a expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2. A expressão de PAR-4 endógeno não é suficiente para causar a morte celular, mas é essencial para aumentar a sensibilidade da maioria das células de câncer a um segundo estímulo apoptótico. A proteína Par-4 também pode ser secretada por células normais ou tumorais induzindo apoptose em células vizinhas. Além disso, estudos *in vivo* demonstraram que animais transgênicos expressando Par-4 ou o domínio SAC de Par-4 apresentam desenvolvimento normal e são resistentes ao desenvolvimento de câncer, sugerindo que a proteína Par-4, ou o domínio SAC de Par-4, apresenta propriedade antitumoral, com potencial terapêutico e seletividade para células tumorais. Este projeto visa dar continuidade ao estudo do papel funcional do gene PAR-4 em câncer de mama, explorando resultados obtidos em projetos anteriores desenvolvidos em nosso laboratório (Processo No 2006/01026-0 e 10/16543-5). Para isto serão desenvolvidos cinco subprojetos utilizando modelo de câncer de mama, *in vitro* e *in vivo*, com a aplicação de diferentes técnicas de biologia molecular e celular. Os principais objetivos são: 1) validar o papel de Par-4,

intracelular e secretado, na sobrevivência e quimiosensibilidade em diferentes células de câncer de mama em cultura; 2) investigar o papel desempenhado por Par-4 no microambiente e nas células de câncer de mama na formação de tumor e na quimiosensibilidade ao docetaxel e 5-Fluoracil; 3) utilizar a técnica de Chip-Seq visando identificar potenciais sítios de ligação para o gene supressor de tumor PAR-4 em células de câncer de mama; 4) realizar um estudo piloto para a construção e caracterização do potencial antitumoral de vetores adenovirais contendo o domínio SAC de Par-4 com potencial vacinal; e 5) utilizar técnica de sequenciamento de nova geração para identificação de mutações no gene PAR-4 em tumores de mama. Participarão do projeto pesquisadores da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado. Os resultados deste estudo deverão gerar novos conhecimentos que permitam melhorar nossa compreensão sobre o papel do gene supressor de tumor Par-4 no processo de tumorigênese da mama e levar a caracterização de seu potencial como biomarcador na avaliação de risco, prognóstico e seleção mais adequada de regimes terapêuticos para as pacientes com câncer de mama. (AU)



**Título:** Atividades de radioisótopos administradas em medicina nuclear e proposta de nível diagnóstico de referência (DRL) para o Brasil

**Pesquisador Responsável:** José Willegaignon de Amorim de Carvalho

**Valor Concedido (R\$):** 25.399,76

**Valor Desembolsado (R\$):** 21.682,76

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/08/2013      **Término:** 31/07/2015

**Resumo:**

Desde a descoberta dos raios X em 1895, as radiações ionizantes têm sido amplamente utilizadas em diferentes segmentos da sociedade, principalmente nas áreas científica e médica. Estima-se que exista um acréscimo de 10%/ano no número de exames radiológicos e 5%/ano em exames de medicina nuclear, crescimento marcado principalmente pela introdução e difusão de procedimentos de PET/CT. Este acréscimo implica num aumento significativo das exposições à radiação de pacientes, profissionais de saúde e meio ambiente, elevando o risco radiológico existente nesses procedimentos. Assim, torna-se necessário manter o controle das exposições e reduzir as doses de radiação ao mínimo estritamente necessário para o diagnóstico médico. Uma das ferramentas úteis para o controle e redução das exposições é estabelecer um guia diagnóstico de referência (DRL) e padronização da técnica segundo as recomendações da Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP) e Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA). Além da função básica de controle e otimização das doses, o DRL permite levantar os tipos de exames e as quantidades de atividade administradas em exames de medicina nuclear no país, estabelecer quantidades de atividades que sirvam como referência em exames diagnósticos de acordo com as técnicas e os tipos de equipamentos utilizados, providenciar ações corretivas para quantidades excedentes, salvo quando justificadas, permitindo, assim, manter as doses a níveis tão baixos quanto praticáveis e de acordo com as necessidades clínicas dos pacientes. O uso do DRL também permite reduzir as exposições de profissionais de saúde e meio ambiente, seja pela diminuição no número de exames, atividades administradas e potencial de contaminação por substâncias radioativas. Todavia, no momento, o Brasil não possui um DRL para a área de medicina nuclear, o que pode levar a uma heterogeneidade nas atividades administradas de radioisótopos dentro do território nacional, a não padronização da técnica, ao descontrole das exposições e a riscos radiológicos não justificados, necessitando, portanto, de estudos científicos que levem ao estabelecimento de um DRL local para um melhor controle das exposições e qualidade dos serviços prestados à sociedade. Neste contexto, o objetivo principal deste estudo é o de providenciar um levantamento em nível nacional das atividades, equipamentos e técnicas adotadas na medicina nuclear visando fornecer, ao final do estudo, uma proposta de DRL que sirva como referência para o Brasil. (AU)



**Título:** Modulação da expressão de galectina-3 frente às pressões seletivas de pH e oxigenação: um mecanismo para a heterogeneidade tumoral? avaliação do crescimento tumoral através do uso de imagem por bioluminescência

**Pesquisador Responsável:** Roger Chammas

**Valor Concedido (R\$):** 12.745,81

**Valor Desembolsado (R\$):** 12.505,14

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/07/2013      **Término:** 31/03/2014

**Resumo:**

Tumores em geral possuem origem monoclonal, contudo observa-se grande heterogeneidade entre os diferentes tumores e também em um único tumor, onde há variabilidade entre as células tumorais individuais. Um fator importante para essa variabilidade são as alterações genéticas e epigenéticas acumuladas no genoma das células, que modulam a expressão gênica e síntese de proteínas, importantes para o fenótipo das células transformadas. Essa modulação contribui para a sobrevivência, adaptação e proliferação no microambiente tumoral. A galectina-3 está relacionada a diferentes eventos importantes para o desenvolvimento e progressão tumoral, isto se deve a sua capacidade de se ligar a várias moléculas. Estudos indicam que há variação da expressão gênica e dos níveis proteicos de galectina-3 nas células tumorais em diferentes estágios do desenvolvimento tumoral. Considerando a heterogeneidade do microambiente tumoral e das células individuais, além da atuação da galectina-3 para o desenvolvimento tumoral, este trabalho tem por objetivo a aplicação de uma ferramenta não invasiva para avaliar o crescimento tumoral por meio de luminescência, através da qual analisaremos a formação de tumores a partir de células que expressam galectina-3, células que não expressam galectina-3 e de uma população composta de células positivas e negativas para galectina-3 em diferentes proporções, avaliando se a ausência de galectina-3 ou se sua expressão homogênea ou heterogênea confere alguma vantagem ao crescimento de melanoma murino. (AU)



**Título:** Associação da imunoterapia mediada pela transferência gênica de p19Arf e interferon-beta com morte imunogênica induzida pelo quimioterápico doxorrubicina para o tratamento do câncer

**Pesquisador Responsável:** Bryan Eric Strauss

**Valor Concedido (R\$):** 348.099,64

**Valor Desembolsado (R\$):** 289.526,93

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Doutorado

**Vigência: Início:** 01/08/2013      **Término:** 31/03/2018

**Resumo:**

O sistema imunológico pode combater e prevenir o desenvolvimento de células tumorais. Entretanto, durante as múltiplas etapas da tumorigênese, as células tumorais perdem progressivamente a sua imunogenicidade e se tornam menos susceptíveis aos mecanismos imunes antitumorais. Além disso, o ambiente imunossupressor tumoral pode reverter esses mecanismos e fazer com que este sistema exerça funções pró-tumorais. Dessa forma, o restabelecimento do sistema imunológico pode ser considerado como um fator determinante para o sucesso do tratamento do câncer. Entre os métodos que podem ser utilizadas para este fim, a combinação da imunoterapia do câncer com quimioterapia pode ser considerada como uma estratégia interessante. Pois, esta poderia, ao mesmo tempo, ativar uma resposta imune, diminuir os mecanismos imunossupressores e aumentar a suscetibilidade das células tumorais ao ataque imune. Dados do nosso laboratório também evidenciam um efeito sinérgico entre essas terapias. Primeiramente, demonstramos que transferência gênica de p19Arf (proteína supressora de tumor) e Interferon-beta (IFN<sup>2</sup>, citocina imunomodulatória) mediado por adenovírus induz morte celular e resposta imune antitumoral contra um desafio secundário. Em seguida, a combinação destes vetores foi aplicada como imunoterapia antes do tratamento com o quimioterápico cisplatina, resultando em uma dramática redução da progressão tumoral em comparação com as terapias individuais. Embora esta resposta favorável na presença das duas terapias, a cisplatina não induz morte imunogênica (uma forte resposta antitumoral pela via das células dendríticas e dos linfócitos T CD4+ e CD8+). Dessa forma, com a finalidade de potencializar a resposta imune antitumoral, torna-se interessante associar a imunoterapia mediada pela transferência gênica de p19Arf/IFN<sup>2</sup> com a morte imunogênica induzida pelo quimioterápico doxorrubicina. Hipotetizamos que os efeitos imunoestimuladores da imunoterapia p19Arf/IFN<sup>2</sup> e da morte imunogênica atuam de maneira sinérgica sobre o sistema imunológico, alterem a imunossupressão provocada pelo microambiente tumoral e favoreçam o tratamento do câncer. (AU)



**Título:** Regulação pós-transcricional do gene PHB por proteínas de ligação a RNA e microRNAs em melanoma humano

**Pesquisador Responsável:** Roger Chammas

**Valor Concedido (R\$):** 401.487,57

**Valor Desembolsado (R\$):** 391.710,57

**Modalidade:** Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Pós-Doutorado

**Vigência: Início:** 02/01/2014      **Término:** 01/01/2015

**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, devido sua alta progressão para metástase e resistência ao tratamento. Estudos prévios de nosso grupo revelou o acúmulo de proibitina (PHB) em linhagens de melanoma humano após o tratamento com cisplatina. A PHB é uma chaperona evolutivamente conservada e envolvida em diversos processos celulares, incluindo proliferação e ciclo celular. Nosso grupo também revelou que alelos raros do SNP rs6917 na região 3'UTR do gene PHB (3'UTR-PHB) é fator de risco para o desenvolvimento de melanoma em pacientes habitantes de regiões com alto índice de UVB. Transcritos com longa 3'UTR são alvos sugestivos de regulação pós-transcricional, como é o caso de uma isoforma do gene PHB. Proteínas de ligação a RNA (RBPs) e microRNAs (miRNAs) são mediadores chave da regulação pós-transcricional e a ação aberrante destes fatores podem levar a tumorigênese. Contudo, os reguladores pós-transcricionais de PHB em melanoma ainda não foram descritos. Neste projeto, serão caracterizadas as RBPs e miRNAs que atuam na região 3'UTR-PHB em linhagens não-melanoma e de melanoma humano parental e transformadas com a 3'UTR-C (alelo selvagem) e 3'UTR-PHB-T (alelo raro). Após caracterização funcional, os reguladores pós-transcricionais de PHB poderão ser utilizados como putativos marcadores do desenvolvimento e/ou quimiorresistência do melanoma. (AU)



**Título:** Espiritualidade em oncologia: demanda, características e sua influência na qualidade de vida dos pacientes

**Pesquisador Responsável:** Rachel Simões Pimenta Riechelmann

**Valor Concedido (R\$):** 17.839,52

**Valor Desembolsado (R\$):** 17.498,58

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/10/2013      **Término:** 30/09/2014

**Resumo:**

Frente à crescente literatura abordando a importância do papel da espiritualidade no tratamento de pacientes de patologias diversas e do escasso conhecimento na área de oncologia, o estudo se propõe a avaliar a demanda da abordagem de espiritualidade, avaliar o perfil espiritual, a qualidade de vida de pacientes oncológicos e se existe associação entre espiritualidade e qualidade de vida dos pacientes oncológicos. O objetivo primário do estudo é avaliar a demanda de assistência em espiritualidade em pacientes oncológicos em nossa instituição e descrever o perfil religioso e espiritual dos pacientes oncológicos. O estudo ocorrerá em duas fases: primeira fase - validação do questionário "The Spiritual Needs Assessment For Patients" (SNAP) para o português e na segunda fase - estudo observacional sobre a percepção da espiritualidade no tratamento e questionário "Functional Assessment of Chronic illness Therapy - Spiritual Well-Being" (FACIT- Sp) que aborda qualidade de vida e espiritualidade atual do paciente. Para a primeira fase serão necessários quarenta pacientes e para a segunda fase trezentos pacientes (AU)



**Título:** As vias de p53/ARF e interferon-beta como alvos de terapia gênica de carcinoma colorretal

**Pesquisador Responsável:** Bryan Eric Strauss

**Valor Concedido (R\$):** 361.584,24

**Valor Desembolsado (R\$):** 299.910,57

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Doutorado

**Vigência: Início:** 01/11/2013      **Término:** 31/10/2016

**Resumo:**

O câncer colorretal é o terceiro em mortalidade, e apesar das classificações moleculares, entre 30% e 40% dos pacientes apresentam recidiva após quimioterapia, o que aponta a necessidade de novas estratégias terapêuticas. É crescente o estudo de vetores virais para a terapia gênica do câncer, e dados do nosso laboratório mostraram que a entrega combinada dos genes Arf (supressor tumoral) e interferon- $\beta$  (IFN $^2$ , citocina imunomodulatória), via vetores adenovirais sob o controle do promotor responsivo à p53 causou indução de morte celular massiva e um efeito imunomodulatório importante. Entretanto, esses resultados foram observados em camundongos. O presente trabalho pretende avaliar se o efeito observado com esta combinação de transferência gênica se repete em modelo de carcinoma humano utilizando a linhagem HCT116 (carcinoma colorretal humano, p53-selvagem) em ensaios in vitro e in vivo. Pretendemos também iniciar trabalhos para avaliar o papel de p53 nesta resposta através do uso da linhagem isogênica, HCT116p53 $^{-/-}$ , onde o p53 endógeno foi nocauteado. Também, montaremos um modelo ex vivo para avaliar a resposta de células dendríticas (principal direcionadora da resposta imune) e células T de pacientes com câncer e doadores saudáveis frente às linhagens tratadas com nossos vetores virais. Com este projeto, nossa abordagem de terapia gênica será avaliada em um modelo humano que revelará não apenas a resposta aos transgenes, mas também abrirá o caminho para estudar o papel de p53 em nossos tratamentos e se este tratamento poderá ativar uma resposta imunológica em modelo humano. (AU)



**Título:** Retorno ao trabalho em pacientes com câncer de mama tratadas em um serviço oncológico do Sistema Único de Saúde (SUS)

**Pesquisador Responsável:** Max Senna Mano

**Valor Concedido (R\$):** 16.026,03

**Valor Desembolsado (R\$):** 15.626,43

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/05/2014      **Término:** 31/03/2015

**Resumo:**

Trata-se de um estudo prospectivo e observacional que irá avaliar a frequência de retorno ao trabalho após o diagnóstico e tratamento do câncer de mama inicial ou localmente avançado, assim como a mediana de tempo (em meses) até tal desfecho. O estudo prevê a inclusão de 275 pacientes provenientes do Ambulatório de Oncologia e Mastologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), as quais serão identificadas a partir dos CID's 10 C.50 e D.05. (AU)



**Título:** Citorredução cirúrgica laparoscópica versus laparotômica no carcinoma seroso de ovário avançado, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante: análise da eficácia cirúrgica e da segurança oncológica

**Pesquisador Responsável:** Giovanni Mastrantonio Di Favero

**Valor Concedido (R\$):** 8.538,93

**Valor Desembolsado (R\$):** 8.538,93

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/06/2014      **Término:** 30/11/2014

**Resumo:**

O câncer de ovário é a segunda neoplasia maligna ginecológica mais comum nos países ocidentais, porém é a mais letal delas. No Brasil, o carcinoma do ovário é a terceira neoplasia ginecológica mais frequente, demonstrando uma clara tendência de aumento nas últimas décadas. Aproximadamente 80% das mulheres afetadas são diagnosticadas com formas avançadas da doença, nas quais o prognóstico é bastante reservado. O tratamento moderno do câncer de ovário é multimodal, baseado em cirurgia e quimioterapia. A sequência destas terapias ainda é motivo de intensos debates na literatura, sendo que a cirurgia primária sucedida pela quimioterapia adjuvante ainda é considerada como de eleição. Destacamos que a cirurgia deve ser norteadada pelo princípio da citorredução máxima, porém em um número considerável de pacientes o procedimento não é factível por razões técnicas (volume de doença) ou clínicas. No sentido de aumentar as taxas de ressecção cirúrgica completa e melhorar a performance clínica dos pacientes, procurou-se inverter a ordem das terapias de forma que a quimioterapia seria o tratamento inicial e a cirurgia tornar-se-ia de intervalo. Com isso, foi possível promover uma importante redução tumoral antes da cirurgia citorredutora. Conseqüentemente, procedimentos complexos com relevante morbi-mortalidade são frequentemente substituídos por cirurgias de menor magnitude. Sabemos que a laparoscopia reduz consideravelmente a morbidade cirúrgica e acelera o regresso dos pacientes às atividades habituais. Apesar de não haver estudos disponíveis que diretamente analisaram a segurança oncológica da citorredução feita por via laparoscópica na era da quimioterapia neoadjuvante, um recente editorial publicado por Nezhat et al. em 13 incita os ginecologistas oncológicos a considerar futuramente esta abordagem como sendo válida para pacientes selecionadas. Com o intuito de beneficiar uma parcela considerável de mulheres com a cirurgia minimamente invasiva e comprovar especulações correntes na literatura científica, desenvolvemos um estudo piloto para avaliar a aplicabilidade e a segurança oncológica da citorredução realizada por laparoscopia, em pacientes selecionadas, afetadas pela neoplasia em estágio avançado. (AU)



**Título:** Prevalência e diversidade de Beta-papilomavirus em amostras anogenitais e orais de homens do Estudo HIM

**Pesquisador Responsável:** Laura Cristina Sichero Vettorazzo

**Valor Concedido (R\$):** 107.849,05

**Valor Desembolsado (R\$):** 104.058,28

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Mestrado

**Vigência: Início:** 01/03/2014      **Término:** 31/03/2016

**Resumo:**

O HPV é transmitido principalmente através do contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores do colo do útero, da vulva e do ânus em mulheres, câncer do pênis e do ânus em homens, assim como os tumores da cabeça e pescoço, em ambos os sexos. Estudos caso-controle realizados em mulheres com câncer cervical mostrou que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres de desenvolver esta neoplasia. No entanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV na região genital masculina. Desde 2005, um estudo prospectivo em homens Internacional (infecção por HPV em homens - HIM - Brasil, México, Estados Unidos) está sendo realizada com seguimento de 4.500 homens a cada seis meses para quatro anos. Para genotipagem viral das amostras, uma metodologia capaz de identificar 37 tipos de HPV geralmente detectadas em amostras genitais femininas é utilizada. Análise inicial do estudo HIM revelou uma prevalência de HPV de 65,2%, dos quais 14,7% foram categorizadas como infecções não classificadas, ou seja, sem tipo definido. Entre essas amostras não classificadas de escroto/pênis e canal anal, alta prevalência de b-HPV foi observado usando um protocolo de PCR-sequenciamento. Além disso, um subconjunto de 17 amostras foi analisada por meio da metodologia de Luminex e infecções múltiplas por diferentes tipos de beta-HPV foram desvendados na maioria das amostras, sugerindo que o protocolo de PCR-sequenciamento pode subestimar a verdadeira prevalência de tipos virais "cutâneo". A fim de entender melhor o significado desses tipos virais da história natural da infecção por HPV, o nosso objetivo é: (1) Determinar a frequência de cada b-HPV detectados em amostras combinadas orais/peniana/canal anal de 800 homens participantes do estudo HIM; (2) Identificar fatores independentemente associados com a detecção desses tipos de HPV em diferentes sítios anatômicos dos homens participantes do estudo HIM. Para atingir estes objetivos, pretende-se utilizar a sensível metodologia de Luminex atualmente bem estabelecida para a detecção e tipagem de beta-HPV. (AU)



**Título:** Associação entre a sinalização mediada por PAF e seu receptor e autofagia em linhagens de melanoma humano expostas a ciclos de hipóxia e reoxigenação e privação de nutriente

**Pesquisador Responsável:** Roger Chammas

**Valor Concedido (R\$):** 18.550,05

**Valor Desembolsado (R\$):** 18.026,20

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/01/2014      **Término:** 31/12/2014

**Resumo:**

Melanoma, assim como outros tumores sólidos, é formado por uma massa heterogênea de células, cuja distribuição de oxigênio e nutrientes pelos vasos sanguíneos se dá de maneira desigual. Com a excessiva proliferação celular, algumas áreas do tumor sofrem privação de nutrientes e ficam expostas à condição de hipóxia. Em ambos os contextos, além das células sofrerem apoptose e necrose, pode haver ainda o desencadeamento do mecanismo de autofagia. Como este processo catabólico, importante para manutenção da homeostase celular através do "serviço de limpeza" e para sobrevivência, ocorre em situações frequentemente observadas na massa tumoral, o interesse em relacionar este mecanismo com o processo de progressão tumoral tem aumentado nos últimos anos. A autofagia pode ser amplificada pela reperfusão de áreas que estavam submetidas à hipóxia e alguns estudos sugerem que células que sofrem autofagia são exatamente aquelas que possuem resistência ao tratamento. Além desta amplificação, esta reoxigenação poderia levar a produção da molécula PAF e seus derivados pela oxidação dos lipídeos da membrana celular. PAF não está estocado nas células, tendo sua síntese dependente da ativação celular por diferentes estímulos, como fatores de crescimento, radiação, estresse oxidativo, e é secretado por diferentes tipos de células, como células endoteliais, inflamatórias, células do estroma e células tumorais, incluindo melanoma. Como parece haver uma relação entre o receptor de PAF e proteção ao dano celular, temos como objetivo avaliar a possível relação entre a via de PAF e seu receptor, PAFR, e autofagia em uma linhagem de melanoma humano, utilizando como modelo ciclos de hipóxia e reoxigenação e privação de nutriente. Assim, a linhagem SKmel37 será exposta a condições de hipóxia seguida de reoxigenação e privação de nutriente, de modo a observar a expressão de PAFR em níveis protéicos, comparando esta expressão com os controles. Além disso, a autofagia também será analisada neste mesmo modelo experimental. Uma vez determinadas as melhores condições para a observação destes eventos, será estudada a relação entre PAFR e autofagia utilizando um inibidor de autofagia, 3-metiladenina, e um antagonista de PAFR, WEB 2086. Se, de fato, houver uma maior expressão de PAFR neste modelo, bem como uma maior ativação de autofagia, e se houver uma relação entre ambos, utilizar o antagonista de PAFR pode ser um bom alvo terapêutico que melhore a eficiência do tratamento convencional com quimioterapia. (AU)



**Título:** Transferência gênica de p19Arf e interferon-beta: delineando a importância de sua combinação em modelos murinos de terapia gênica do câncer

**Pesquisador Responsável:** Bryan Eric Strauss

**Valor Concedido (R\$):** 996.688,60

**Valor Desembolsado (R\$):** 986.339,32

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/04/2014      **Término:** 30/06/2016

**Resumo:**

Melanoma é um tumor de difícil tratamento após sua metástase. Abordagens tradicionais, como quimioterapia com dacarbazina, são limitadas em sua eficácia, enquanto drogas mais novas embora mais eficazes, como vemurafinib (inibidor de B-Raf), são associadas com a aquisição de resistência à terapia. Entretanto, sendo que 90% dos melanomas retêm p53 selvagem, nós propomos que este genótipo pode fornecer vantagens que favorecem o desenvolvimento de novos tratamentos, como a terapia gênica. Para este fim, o Laboratório de Vetores Virais, LVV (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo-ICESP), tem desenvolvido uma série de ferramentas de transferência gênica que oferecem a expressão do transgene sob controle de um promotor responsivo à p53. Quando utilizamos estas ferramentas para transferir p19Arf (proteína supressora de tumor, parceira funcional de p53) e mais interferon-beta (IFN<sup>2</sup>, citocina imunomodulatória com atividades anti-tumorais), observamos, in vitro e in vivo, que a combinação, mas não a transferência gênica individual, foi associada a um aumento na morte de células de melanoma murino B16 (p53 endógeno selvagem). No entanto, ensaios adicionais são necessários para delinear o impacto desta combinação em comparação com a transferência gênica de p19Arf ou IFN<sup>2</sup> sozinhos. Nós iniciaremos estes ensaios explorando se o tratamento combinado induz bona fide morte imunogênica, indicada pela liberação de calreticulina, ATP e HMGB1. Adicionalmente, ensaios serão realizados utilizando indutores químicos de IFN<sup>2</sup> ou aplicação de IFN<sup>2</sup> recombinante com a finalidade de melhor definir o papel de IFN<sup>2</sup> endógeno versus exógeno para a indução de morte celular na presença de p19Arf. A ativação de p53 endógena por Nutiln-3, molécula ativadora de p53 e antagonista de MDM2, será empregada em combinação com o tratamento com IFN<sup>2</sup> (sendo transferência gênica ou proteína recombinante) para revelar as limitações da abordagem farmacológica. E mais, exploraremos se a transferência in vivo de p19Arf e IFN<sup>2</sup> induz uma resposta anti-tumoral que confere proteção imunológica que contra a formação de um segundo tumor. Com o sucesso deste projeto, esperamos mostrar que nossa abordagem de transferência gênica combinando p19Arf e IFN<sup>2</sup> seja superior à mono-terapia em vários aspectos críticos. (AU)



**Título:** Identificação de microRNAs na saliva associados ao benefício a longo prazo da quimiorradioterapia em pacientes com carcinoma epidermóide de cavidade oral e orofaringe

**Pesquisador Responsável:** Fátima Solange Pasini

**Valor Concedido (R\$):** 188.073,14

**Valor Desembolsado (R\$):** 181.159,32

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/06/2014      **Término:** 31/05/2016

**Resumo:**

O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço é o sexto tipo mais incidente no mundo. A maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados da doença, apresentando taxas de sobrevivência insatisfatórias. Em carcinomas localmente avançados e irresssecáveis, o tratamento padrão na rotina do ICESP é a quimiorradioterapia (QRT) a base de cisplatina. A descoberta de marcadores que possam indicar o benefício dos regimes de QRT, levando-se em conta a toxicidade desta terapêutica, é um grande desafio. Outra questão importante é a dificuldade na detecção precoce de recidiva tumoral após QRT que pode ser difícil devido à presença de doença residual. Estudos atuais demonstram que os microRNAs possuem papel chave nos mecanismos de resistência a QRT e seus níveis de expressão e estabilidade na saliva tornam esse material interessante uma vez que a coleta é simples e não invasiva; na saliva os microRNAs estão contidos principalmente dentro de exossomos. A partir de levantamento bibliográfico dos microRNAs e mRNAs que tenham sido descritos associados à resistência a cisplatina e/ou radioterapia faremos uma análise in silico para selecionar microRNAs cuja expressão será determinada por PCR quantitativo na saliva de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cavidade oral e orofaringe localmente avançado e irresssecável, em diferentes estágios da progressão da doença (sem tratamento, com falha da doença e livre da doença). A expressão dos microRNAs será comparada entre esses grupos e em relação a um grupo controle afim de identificar microRNAs que possam indicar o benefício da QRT bem como recidiva da doença nesses pacientes. Sendo assim, esse estudo poderá contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos no benefício a longo prazo da quimiorradiação e a otimização do seguimento desses pacientes. (AU)



**Título:** Plano de utilização da reserva técnica institucional FAPESP para apoio a infraestrutura de pesquisa e inovação do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

**Pesquisador Responsável:** Roger Chammas

**Valor Concedido (R\$):** 115.459,82

**Valor Desembolsado (R\$):** 107.844,42

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Reserva Técnica para Infra-estrutura Institucional de Pesquisa

**Vigência: Início:** 01/03/2014      **Término:** 31/08/2015

**Resumo:**

O ICESP é um instituto que tem como visão se tornar um centro de excelência internacionalmente reconhecido na área de câncer. Não é possível concretizar essa visão sem o desenvolvimento de pesquisa e inovação. Ter uma infraestrutura adequada é parte essencial nesse desenvolvimento. Os recursos da reserva técnica institucional FAPESP serão utilizados nesse sentido. Temos a previsão de adquirir no-breaks, refrigerador, notebook, fragmentadora de papel, freezer e equipamentos de videoconferência. A aquisição desses equipamentos beneficiará diversos projetos que hoje estão em andamento no ICESP, assim como permitiram o desenvolvimento de novos projetos. (AU)



**Título:** Avaliação do estado nutricional e da caquexia em pacientes diagnosticados com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço tratados com intenção curativa com quimiorradiação

**Pesquisador Responsável:** Gilberto de Castro Junior

**Valor Concedido (R\$):** 8.627,96

**Valor Desembolsado (R\$):** 8.516,73

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/08/2014      **Término:** 31/01/2015

**Resumo:**

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é um conjunto de neoplasias malignas que acomete cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, sendo o principal tipo histológico o carcinoma epidermoide (CEC), associado à exposição a carcinógenos químicos presentes no tabaco e no álcool e à presença do papilomavírus humano. Cerca de 75-80% dos pacientes diagnosticados com CCP se apresentam com doença localmente avançada, estadios III e IV. Nesses pacientes, o tratamento de eleição inclui a administração concomitante de radioterapia e quimioterapia baseada em platinas, que oferece remissão a longo prazo em 30% dos pacientes. Tal tratamento, entretanto, oferece alta taxa de toxicidades agudas e tardias. Desnutrição é frequentemente diagnosticada em pacientes portadores de CCP após o tratamento. A caquexia, como um componente dessa desnutrição, definida como a perda de massa muscular com ou sem perda de tecido adiposo, tem incidência em pacientes com CCP por volta de 30 - 55%. O tratamento com quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina no paciente com CCP, em particular, está relacionado com a diminuição de ingestão alimentar e com o desenvolvimento da caquexia. Os objetivos desse estudo incluem: (1) Avaliar o estado nutricional e a presença ou ausência de caquexia, assim como o seu grau, quando presente, no paciente com CCP em remissão por pelo menos dois anos; (2) Avaliar a performance da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP) como ferramenta de avaliação nutricional nesses pacientes. Trata-se de um estudo transversal e uni-institucional. Os pacientes elegíveis serão aqueles diagnosticados com CEC de cabeça e pescoço tratados com quimiorradioterapia baseada em derivados de platina, com intenção curativa e livres de doença por mais de dois anos que obedecerem aos critérios de elegibilidade. Serão submetidos a anamnese e exame clínico, avaliação do peso corporal, do Índice de Massa Corpórea (IMC), da força muscular, da presença de fadiga, anorexia, baixo índice de massa magra e anormalidades bioquímicas, além da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente. Serão avaliados 151 pacientes no total. Com o presente trabalho, espera-se encontrar, nos pacientes do estudo, a frequência aproximada entre 30 e 55% da caquexia em CCP conforme descrito na literatura. Devido à alta prevalência da caquexia e sua importante relação com a morbi/mortalidade nesses pacientes, realizar o diagnóstico precoce da caquexia é importante para que possa ser tratada e controlada com medidas de intervenção adequadas. (AU)



**Título:** Estudo de Fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançado

**Pesquisador Responsável:** Roberto Jun Arai

**Valor Concedido (R\$):** 199.927,94

**Valor Desembolsado (R\$):** 152.823,81

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/08/2014      **Término:** 31/07/2017

**Resumo:**

**Introdução:** O câncer cervical é a segunda causa de morte por câncer em mulheres no mundo. Apesar das estratégias de prevenção já implementadas, cerca de 25% dos casos são localmente avançados ao diagnóstico, mesmo em países desenvolvidos. Há uma década, o tratamento padrão do câncer cervical localmente avançado (CCLA) consiste em quimiorradiação com agentes platinantes e desde então, houve pouco progresso para a redução de sua morbimortalidade. **Objetivos:** Estudo randomizado de Fase II, prospectivo, não comparativo, que visa a determinar a sobrevida livre de progressão em dois grupos de pacientes com diagnóstico de CCLA: (1) tratadas com quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina, seguida de quimiorradiação e (2) tratadas com quimiorradiação. **Métodos:** Pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma cervical EC IIB a IVA da FIGO, candidatas a tratamento com quimiorradiação definitiva serão randomizadas para um de dois grupos de tratamento: (1) tratamento padrão com quimiorradiação definitiva (CDDP 40mg/m<sup>2</sup> administrada por via EV no D1, D8, D15, D29 e D36, concomitante a radioterapia externa com dose total de 45Gy aplicada em 25 frações de 1,8Gy e braquiterapia em quatro inserções de 7 a 7,5Gy, calculados no ponto A; (2) quimioterapia de indução com cisplatina 25mg/m<sup>2</sup> gencitabina 1000mg/m<sup>2</sup>, ambos no D1 e D8, por via EV, a cada 21 dias por 3 ciclos, seguida de quimiorradiação definitiva, como descrito no grupo 1. Será avaliada, como desfecho primário, a sobrevida livre de progressão em 3 anos e como desfechos secundários a taxa de resposta, a taxa de controle loco-regional, a incidência de toxicidades agudas e crônicas em ambos os grupos de tratamento, a sobrevida global em 3 anos e qualidade de vida. Como objetivo secundário e exploratório, serão avaliados os marcadores das vias de angiogênese e trombogênese Os desfechos clínicos tempo-dependentes serão estimados através do método de Kaplan-Meyer. Para a avaliação de resposta tumoral, serão realizados utilizados os critérios de RECIST 1.1. (AU)



**Título:** Challenges and solutions in cancer research and treatment

**Pesquisador Responsável:** Daniela Bertolini Zanatta

**Valor Concedido (R\$):** 7.015,32

**Valor Desembolsado (R\$):** 7.015,32

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Reunião - Brasil

**Vigência: Início:** 27/04/2014      **Término:** 30/04/2014

**Resumo:**



**Título:** Investigação dos mecanismos da resposta imune antitumoral induzida pela transferência gênica combinada de p19Arf e interferon-beta - ensaios em um modelo murino de câncer de pulmão

**Pesquisador Responsável:** Bryan Eric Strauss

**Valor Concedido (R\$):** 150.783,57

**Valor Desembolsado (R\$):** 150.783,57

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

**Vigência: Início:** 01/02/2015      **Término:** 30/11/2015

**Resumo:**

Entre 1979-1980 vários laboratórios identificaram e caracterizaram genes virais cujo produto seria suficiente para imortalizar e transformar células de mamíferos, o que levou à construção de uma visão simplista na qual o câncer seria uma doença genética, conferindo autonomia celular. No início do século XXI a ideia de que o câncer é uma patologia ainda mais complexa se tornou amplamente aceita. Apesar do atual conhecimento científico sobre os diversos processos que permitem a gênese e progressão tumoral, os métodos clínicos atuais ainda derivam da ideia inicial do câncer como uma simples doença proliferativa. A partir deste contexto, surge a necessidade do desenvolvimento de novas terapias que sinergizem com as atuais e que visem desestabilizar outros mecanismos nos quais o câncer se estrutura, além daqueles essencialmente proliferativos. Entre os possíveis alvos de novas terapias, destaca-se a habilidade tumoral de se evadir do sistema imune. Nosso grupo tem desenvolvido com sucesso vetores adenovirais que visam a restauração da via de p53, assim como a imunoestimulação anti-tumoral com o interferon beta (IFN<sup>2</sup>). Em um modelo murino de carcinoma pulmonar (Lewis lung carcinoma - LLC1) temos observado que a transferência gênica de p19Arf é suficiente para indução de morte celular in vitro. Porém, a aplicação intratumoral dos vetores adenovirais carreadores dos genes p19Arf e IFN<sup>2</sup> ou ambos, mostrou que o IFN<sup>2</sup> tem papel preponderante na redução do crescimento tumoral. A transferência gênica mútua de ambos p19Arf e IFN<sup>2</sup> não mostrou vantagens na inibição do crescimento do tumor primário. Todavia, quando os animais tratados são submetidos a um desafio secundário, a transferência gênica de ambos p19Arf e IFN<sup>2</sup> mostra um efeito significativo na imunoproteção. Este efeito é igualmente observado em um segundo protocolo onde os animais são vacinados com células LLC1 transduzidas ex vivo. Tais resultados sugerem que a combinação de p19Arf e IFN<sup>2</sup> induz uma vantagem na formação da resposta imune. Esperamos, através de análises de micro arranjo e do infiltrado de células imunes do tumor, identificar tal vantagem. (AU)



**Título:** Triagem funcional da atividade biológica do adenovírus AdCDKN2Airesp53 usando Gaussia luciferase

**Pesquisador Responsável:** Bryan Eric Strauss

**Valor Concedido (R\$):** 14.771,18

**Valor Desembolsado (R\$):** 14.284,57

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/09/2014      **Término:** 30/06/2015

**Resumo:**

O gene supressor de tumor p53 tem liderado os estudos clínicos que aplicam a tecnologia de transferência gênica para o tratamento do câncer. p53 têm efetivo potencial terapêutico, contudo p53 nem sempre atinge uma boa eficácia terapêutica em todos os tumores, uma possível explicação é que a presença de mutante de p53 nas células tumorais pode afetar a resposta terapêutica ao tratamento com p53 selvagem exógeno. Em um cenário ideal uma nova droga (como os vetores-p53) deve ser analisada frente ao maior número possível de "situações" clínicas antes da transdução para pacientes, como é o caso de mutação no gene p53. Cell based assays estão na trincheira do processo de triagem de compostos com potencial farmacológico, são acessíveis e direcionam os testes pré-clínicos em modelos animais. Utilizaremos dois conjuntos de linhagens isogênicas geradas com os mutantes dominantes negativos p53R175 e p53R248, para investigar a sensibilidade terapêutica dos vetores-p53, como AdCDKN2AIRESp53. Nós vamos introduzir cell based assays dependentes da atividade da naturalmente secretada Gaussia luciferase (GLUC), para monitorar viabilidade celular e apoptose em tempo real de modo não invasivo nas diferentes linhagens tratadas com AdCDKN2AIRESp53. Este sistema sensor facilita a transdução dos resultados experimentais em aplicação clínica. Inicialmente, porque são transponíveis para modelos animais acelerando a avaliação pré-clínica de protocolos terapêuticos quando a dose, esquema de administração e eficácia na combinação de terapias. (AU)



**Título:** Caracterização molecular de lesões pré-malignas mamárias em camundongos transgênicos com super-expressão da isoforma A do receptor de progesterona (PRA)

**Pesquisador Responsável:** Maria Aparecida Nagai

**Valor Concedido (R\$):** 407.253,97

**Valor Desembolsado (R\$):** 397.318,86

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

**Vigência: Início:** 01/01/2015      **Término:** 30/04/2017

**Resumo:**

Os hormônios esteroídicos ovarianos, estrógenos e progesterona, desempenham um papel vital no desenvolvimento e manutenção da glândula mamária normal e também estão associados ao processo de tumorigênese da mama. O receptor de progesterona (PR) é expresso em duas isoformas, PR-A e PR-B. Em tumores de mama humanos a razão de expressão PR-A/PR-B está alterada, sendo a isoforma PR-A predominante. Camundongos transgênicos com aumento de expressão da isoforma PR-A (transgênicos PR-A) têm um desenvolvimento anormal da glândula mamária. Diversas características dessas hiperplasias mamárias são compatíveis com a transformação de células epiteliais mamárias e com o fenômeno de transição epitelial-a-mesenquimal (EMT); o que poderia, por sua vez afeta a população de células-tronco na glândula mamária. Neste contexto, vamos realizar uma análise abrangente em vários níveis moleculares em lesões mamárias de camundongos transgênicos com aumento de expressão de PR-A por meio de análise de expressão gênica por RNAseq, a análise em grande escala de metilação do DNA, e análise genômica de alta resolução por hibridização genômica comparativa baseada microarray (aCGH). Como resultado, esperamos construir um perfil detalhado sem precedentes do transcriptoma, methylome, e genômico associado com a expressão do PR-A e o desenvolvimento de hiperplasia da glândula mamária. Isto irá representar não só uma fonte de informação valiosa para a identificação de novos paradigmas de sinalização para a ação PR na glândula mamária, mas também uma ferramenta potencial para a identificação e caracterização de novos marcadores moleculares para o diagnóstico, prognóstico e predição de tratamento do câncer de mama. (AU)



**Título:** A sinalização mediada pelo receptor de PAF como fator limitante da quimioterapia antitumoral: avaliação da resposta imune e do microambiente tumoral

**Pesquisador Responsável:** Roger Chammas

**Valor Concedido (R\$):** 342.224,43

**Valor Desembolsado (R\$):** 318.626,14

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

**Vigência: Início:** 01/11/2014      **Término:** 31/07/2016

**Resumo:**

O receptor do fator ativador de plaquetas (PAF-R) é acoplado à proteína G e expresso por leucócitos, células endoteliais e alguns tipos de tumores. Sua ativação, além de estar classicamente relacionada com efeitos pró-inflamatórios, também induz fenótipo supressor em leucócitos e imunossupressão sistêmica. Além disso, há diversos trabalhos que mostram que o PAF-R contribui com o crescimento de tumores e sugerem que isto aconteça devido à supressão da resposta imune e também por contribuir com a formação do microambiente tumoral. Foi mostrado recentemente que antagonistas do PAF-R inibiram o crescimento de tumores e que a associação deles com quimioterapia potencializou esta inibição. Outro estudo mostrou que o tratamento de tumores com agentes quimioterápicos induziu a geração de ligantes do PAF-R e que isto resultou em aumento acelerado de um segundo tumor nos animais. Além disso, estudos sugerem que a ativação do PAF-R em células tumorais também contribui para o crescimento dos tumores. Em um deles, mostramos que o tratamento de células tumorais com um agente quimioterápico induziu aumento na expressão de PAF-R e que a ativação deste receptor aumentou a resistência das células à ação citotóxica do quimioterápico. Estes dados sugerem que o PAF-R contribui com o crescimento tumoral quando expresso tanto por células tumorais quanto não tumorais, e que sua ativação durante a quimioterapia pode ser um fator limitante deste tratamento. Porém, não se sabe sobre os mecanismos pelos quais o PAF-R atua, seja ele expresso em células tumorais ou não tumorais. Com este projeto, pretendemos estudar o papel do PAF-R no crescimento de tumores e no tratamento por quimioterapia, avaliando separadamente a participação do receptor quando expresso por células tumorais e não tumorais em parâmetros da resposta imune e microambiente tumoral. Para tanto, camundongos BALB/c WT e PAF-R KO serão injetados com linhagem de células tumorais de mama 4T1 transfectadas ou não com o PAF-R. Quando apresentarem tumores palpáveis (500 mm<sup>3</sup>), os animais serão tratados com doxorrubicina juntamente com agonista (CPAF) ou diferentes antagonistas do PAF-R, e o volume dos tumores medido a cada três dias. Ao final do experimento de crescimento tumoral, analisaremos a presença de sítios metastáticos em cortes de pulmão dos animais por microscopia. Além disso, faremos análises dos tumores para detecção de mudanças em parâmetros relacionados com a resposta imune e microambiente tumoral, como expressão de citocinas imunossupressoras e pró-

inflamatórias (TGF-beta, IL-10, IFN-gama e IL-6), fatores pró-angiogênicos (VEGF, EGF, FGF e microvascularização), células da resposta imune (células T citotóxicas, T reguladoras, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, macrófagos M2 e infiltrado inflamatório) e fatores relacionados com repopulação tumoral (COX-2 e ativação de caspase 3). Além dos estudos com tumores, estudaremos as células 4T1 in vitro para avaliar se o bloqueio ou ativação do PAF-R tem efeito sobre a ação citotóxica de quimioterápicos e se estes agentes induzem a geração de ligantes do PAF-R e aumento da expressão deste receptor. Para tanto, após tratamento das células com antagonistas ou agonista do receptor e com doxorubicina, serão avaliados parâmetros de viabilidade/morte celular, níveis de expressão do PAF-R e produção de ligantes do PAF-R por bioensaio. Acreditamos que este projeto contribuirá com o entendimento dos mecanismos pelos quais o PAF-R atua no crescimento de tumores e sua participação como fator limitante da quimioterapia. (AU)



**Título:** Desenvolvimento de aptâmeros e dendrímeros PAMAM G5 para o diagnóstico in vivo de macrófagos M2 em microambiente tumoral

**Pesquisador Responsável:** Roger Chammas

**Valor Concedido (R\$):** 331.406,34

**Valor Desembolsado (R\$):** 302.981,93

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

**Vigência: Início:** 01/02/2015      **Término:** 31/01/2018

**Resumo:**

A imagem óptica é uma técnica não invasiva, de baixo custo, que utiliza a luz e as propriedades dos fótons para obter imagens detalhadas de órgãos e tecidos, bem como de estruturas incluindo células e moléculas. Ela pode ser utilizada na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. Além disso, a imagem óptica é favorável à imagem multimodal. A sua resolução estende-se em grande escala e se combina facilmente com outras técnicas de imagem. Os macrófagos associados a tumores são os principais componentes do microambiente tumoral e estas células desempenham uma variedade de funções, tais como proliferação e sobrevivência de células tumorais, angiogênese, remodelação do estroma e formação de metástases. O alto conteúdo de macrófagos M2 no microambiente tumoral está relacionado com um pior prognóstico, aumento do potencial metastático e menor tempo de sobrevida dos pacientes, sugerindo macrófagos M2 como um alvo para diagnóstico. O objetivo deste estudo é desenvolver aptâmeros e dendrímeros PAMAM G5 com manose, ambos conjugados com traçadores específicos (tecnécio-99m e Quantum dots) para o diagnóstico de macrófagos M2 em tecido tumoral, realizando teste in vitro e in vivo para o futuro uso clínico. Estes resultados auxiliarão no diagnóstico do estágio tumoral, melhorando o tratamento dos pacientes, resultando em melhor prognóstico e aumento do tempo de sobrevida. (AU)



**Título:** Avaliação da eficácia de Ácido Valproico combinado ao tratamento padrão de quimiorradioterapia concomitante baseada em cisplatina, em pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço localmente avançado

**Pesquisador Responsável:** Gilberto de Castro Junior

**Valor Concedido (R\$):** 457.252,45

**Valor Desembolsado (R\$):** 345.271,18

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/10/2015      **Término:** 30/09/2017

**Resumo:**

O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP) tem importante incidência e morbidade com cerca de 500 mil casos novos ao ano no mundo. A maioria dos pacientes é diagnosticada em estádios localmente avançados, cujo tratamento padrão é a quimiorradioterapia (QRT) baseada em cisplatina. Todavia, cerca de 70% dos pacientes apresentam recidiva ou óbito em 5 anos. A incorporação de novas estratégias de tratamento no SUS é limitada pela escassez de recursos. Uma estratégia de tratamento a ser investigada é o uso de reguladores epigenéticos, tais como o ácido valproico (VPA), ao tratamento padrão desses pacientes. O VPA é um anticonvulsivante oral, já em uso na prática clínica e disponível no SUS, que apresenta ação na inibição da deacetilação das histonas (iHDAC). Desta forma, vias de ativação de apoptose, diferenciação celular e diminuição da expressão de fatores de crescimento são ativadas. Estudos in vitro demonstram também a ação radiosensibilizante deste composto. Outras drogas da classe de iHDAC já são aprovadas para tratamento de linfoma T cutâneo (vorinostat e romidepsin). Estudos fase I e II com VPA comprovam a segurança deste composto no tratamento de neoplasias, bem como respostas encorajadoras. Propõe-se assim estudo fase II da combinação de VPA ao tratamento padrão de QRT baseada em cisplatina em pacientes com CECP localmente avançados de orofaringe e cavidade oral, tendo como objetivo primário avaliar a taxa de resposta. Biomarcadores serão avaliados para correlação com a atividade biológica de VPA. Uma análise pré-planejada para o subtipo HPV relacionado será realizada. (AU)



**Título:** Análise da sub-população de células de melanoma CD20+ e o comportamento destas células mediante tratamento com quimioterápicos, utilizando detecção por imagem radionuclídica

**Pesquisador Responsável:** Roger Chammas

**Valor Concedido (R\$):** 275.705,98

**Valor Desembolsado (R\$):** 191.905,74

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Doutorado

**Vigência: Início:** 01/05/2015      **Término:** 31/12/2017

**Resumo:**

O melanoma maligno é considerado o câncer mais agressivo dentre os tumores de pele, tanto pelo rápido crescimento do tumor como pela elevada toxicidade no tratamento com quimioterapia, e por isso os pacientes apresentam baixa sobrevida em relação aos outros pacientes com câncer de pele. Embora vários fármacos e moléculas tenham sido desenvolvidos ao longo dos últimos anos, no entanto pouca eficácia foi obtida na terapia. Nesse contexto, as células tronco cancerígenas parecem desempenhar um importante papel na resistência destes tumores à quimioterapia. Estas células vêm sendo identificadas através de várias características fenotípicas, incluindo com a provável marcação de proteínas CD20 na membrana celular. Com isso, a análise das células CD20+ em melanoma poderia ser um importante passo para a caracterização e entendimento do processo de quimiorresistência destes tumores, além de poder se tornar um importante alvo terapêutico para ser utilizado na terapia dos melanomas malignos. Em relação ao diagnóstico, têm sido feitos muitos estudos analisando o radiofármaco 18Flúor-FDG, o qual tem se demonstrado eficiente na detecção destes tumores, no entanto para detecção de tumores iniciais de melanoma tem sido visto resultados contraditórios sobre a eficácia desta molécula. Portanto este trabalho tem como objetivo analisar a sub-população de células tronco cancerígenas CD20+ de melanoma e o comportamento destas células mediante as diferentes condições de estresse celular. Além disso, utilizando um anticorpo anti-CD20 e importantes técnicas de imagem molecular (óptica e radionuclídica) analisar promissoras estratégias terapêuticas e de diagnóstico in vitro e in vivo, que possam futuramente ser utilizadas na clínica. (AU)



**Título:** Avaliação do efeito da palonosetrona e a associação palonosetrona/aprepitanto na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes oncológicas submetidas à mastectomia, de alto risco pela escala de Apfel

**Pesquisador Responsável:** Angela Maria Sousa

**Valor Concedido (R\$):** 17.501,03

**Valor Desembolsado (R\$):** 17.264,70

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/06/2015      **Término:** 31/05/2016

**Resumo:**

Náuseas e vômitos estão entre os sintomas mais prevalentes e desconcertantes no período pós-operatório. Sua etiologia é multifatorial e envolve fatores de risco inerentes e não-inerentes ao paciente. Dentre eles podemos citar: idade, sexo, peso, história pregressa de náuseas e vômitos pós-operatórios, além de fatores relativos à cirurgia como: tempo de duração, medicação anestésica, tipo de cirurgia e dor pós-operatória. Hoje, o principal instrumento para avaliar fatores preditivos independentes de náuseas e vômitos pós-operatórios é a escala Apfel. Esta escala é graduada de 0 a 4 somando um ponto para cada um dos parâmetros a seguir: sexo feminino, não fumante, náuseas e vômitos pós-operatórios prévios e uso de opióides no pós-operatório. Cada ponto acrescenta em 20% a probabilidade de evento adverso sendo que a pontuação 0 já admite um risco de 10%; ou seja, os pacientes têm risco entre 10 e 80% de apresentarem sintomas. Para prevenir tais complicações utilizamos fármacos de ação antiemética que atuam em vias fisiopatológicas específicas e já bem descritas na literatura. Essas vias envolvem principalmente a zona quimiorreceptora de gatilho e o centro do vômito localizados no bulbo. Ambos recebem aferências de regiões periféricas e centrais tendo como principais efetores a serotonina, a dopamina, acetil-colina, histamina e neurokininas. O presente estudo leva em consideração recentes conhecimentos e guidelines para tratamento de náuseas e vômitos, principalmente no que concerne ao bloqueio de neurokininas com Aprepitanto. Busca-se assim uma nova possibilidade de tratamento associando-se os clássicos inibidores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) ao Aprepitanto. 2. Objetivos - Avaliar o efeito da associação palonosetrona/dexametasona ao aprepitanto na redução da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes de alto risco para este sintoma, submetidos a cirurgias oncológicas de mastectomias. 3. Material e métodos - Trata-se de um ensaio clínico, prospectivo, duplo-encoberto, randomizado controlado realizado em pacientes do gênero feminino internados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, classificados como ASA I ou II, sendo submetidas à cirurgia oncológica de mastectomia. As pacientes serão selecionadas randomicamente através do programa "list randomizer", disponível no site [www.random.org](http://www.random.org), e então distribuídas em dois grupos de aproximadamente 42 pessoas

sendo que um receberá aprepitanto 120 mg por via oral pré-operatório, 60 minutos antes da cirurgia e durante o procedimento anestésico-cirúrgico serão associadas a palonosetrona 8mg IV e a dexametasona 4mg IV; o outro grupo receberá placebo por via oral 60 minutos antes da cirurgia e durante o procedimento anestésico-cirúrgico serão associadas a odansetrona 8mg IV e a dexametasona 4mg IV. Fatores de inclusão serão pacientes com Apfel 3 e 4, anestesia venosa total e pacientes alfabetizadas, enquanto critérios de exclusão envolvem anestesia combinada, ASA III ou IV, história de alergia a alguma medicação utilizada no procedimento e distúrbios psiquiátricos e/ou déficits neurológicos. Após o procedimento cirúrgico as pacientes serão avaliadas para náuseas através da escala de Linkert e para dor através das escalas descritiva verbal e analógica visual. (AU)



**Título:** AACR Annual Meeting 15

**Pesquisador Responsável:** Daniela Bertolini Zanatta

**Valor Concedido (R\$):** 23.772,88

**Valor Desembolsado (R\$):** 23.772,88

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Reunião - Exterior

**Vigência: Início:** 18/04/2015      **Término:** 24/04/2015

**Resumo:**



**Título:** Expressão de HDAC2 e HR23B no tumor primário e modulação de acetilação de histonas em células mononucleares circulantes de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de boca e orofaringe sob tratamento com quimiorradioterapia e Ácido Valproico

**Pesquisador Responsável:** Gilberto de Castro Junior

**Valor Concedido (R\$):** 18.100,35

**Valor Desembolsado (R\$):** 17.787,78

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

**Vigência: Início:** 01/08/2015      **Término:** 31/07/2016

**Resumo:**

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECP) tem importante incidência e morbidade com cerca de 500 mil casos novos ao ano no mundo. A maioria dos pacientes é diagnosticada em estádios localmente avançados, cujo tratamento padrão é a quimiorradioterapia (QRT) baseada em cisplatina. Todavia, cerca de 70% dos pacientes apresentam recidiva ou óbito em cinco anos. Uma estratégia de tratamento a ser investigada é o uso de reguladores epigenéticos, tais como o ácido valproico (VPA), ao tratamento padrão desses pacientes. O VPA é um anticonvulsivante oral, já em uso na prática clínica e disponível no SUS, que apresenta ação na inibição da deacetilação das histonas (iHDAC). Estudos demonstram que a porção aminoterminal das histonas tenha um papel crítico na regulação da transcrição gênica e consequente papel na promoção e regulação transcricional, como em câncer de mama e outros tumores. Assim, o presente trabalho visa avaliar acetilação em histonas H3 e H4 no sangue periférico, e os níveis expressos de HDAC2 e HR23B no tumor primário e modulação de acetilação de histonas H3 e H4 em células mononucleares de sangue periférico de pacientes portadores de carcinoma epidermoide de orofaringe e cavidade oral sob tratamento com quimiorradioterapia concomitante baseada em platina, mais ácido valproico. Espera-se que, caso positivo, consigamos demonstrar modulação da acetilação de histonas no sangue periférico, o que implicaria em mudança na regulação epigenética da expressão gênica da célula neoplásica, a fim de melhorar os desfechos dos pacientes sob quimiorradioterapia. (AU)



**Título:** O papel do Fator Inibitório da Migração de Macrófagos (MIF) na modulação do infiltrado inflamatório tumoral e na progressão do carcinoma epidermoide da cavidade bucal

**Pesquisador Responsável:** Marcos Brasilino de Carvalho

**Valor Concedido (R\$):** 191.931,90

**Valor Desembolsado (R\$):** 89.286,57

**Modalidade:** Bolsas no Brasil - Doutorado

**Vigência: Início:** 01/07/2015      **Término:** 30/06/2019

**Resumo:**

A inflamação está presente nas diferentes etapas da carcinogênese e da progressão da maioria das neoplasias malignas. A inflamação associada ao câncer, incluídos aqui os macrófagos associados ao tumor, assume mecanismos diversos dependendo do tipo e frequência de estímulos recebidos, podendo assim apresentar funções anti ou pró-tumorais. A proteína MIF exerce papel ativo na modulação da resposta imunológica tumoral e estudos têm demonstrado que pode induzir a polarização de macrófagos situados no estroma tumoral para um fenótipo M2, imunossupressor e pró-tumoral. OBJETIVOS. Esse estudo objetiva investigar o papel da proteína MIF na modulação dos macrófagos associados ao CEC da cavidade bucal. MÉTODOS. Serão obtidos macrófagos de tecidos tumorais e de sangue periférico de indivíduos saudáveis, que serão tratados in vitro com meios condicionados por células de carcinoma epidermoide da cavidade bucal (SCC25 e SCC15) silenciadas ou expressando MIF e avaliados quanto ao perfil fenotípico M1 e M2. Testes funcionais serão realizados a fim de verificar o papel dos diferentes fenótipos de macrófagos associados ao tumor na indução migração, invasão e proliferação das células SCC15 e SCC25. (AU)



**Título:** Papel funcional dos genes PHLDA1, RET, BCAR3 e da isoforma a do receptor de progesterona (pra) no câncer de mama: implicações clínicas

**Pesquisador Responsável:** Maria Aparecida Nagai

**Valor Concedido (R\$):** 500.937,20

**Valor Desembolsado (R\$):** 423.328,67

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Regular

**Vigência: Início:** 01/10/2015      **Término:** 31/10/2017

**Resumo:**

O câncer de mama é uma doença altamente heterogênea com relação a sua histopatologia e genética, podendo ser classificado como um conjunto de neoplasias com diferenças histopatológicas, genética e epigenética e de curso clínico variável. O câncer de mama é a neoplasia mais comum e a principal causa de morbidade e mortalidade na população feminina mundial. No Brasil, segundo dados de registros de câncer do Ministério da Saúde, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente depois do câncer de pele não melanoma e a principal causa de mortalidade na população feminina. Além da alta incidência, o impacto social e econômico da doença é enorme e fazem do câncer de mama um importante problema de saúde pública. Embora estejamos vivenciando um avanço rápido na classificação molecular e na busca por novos alvos terapêuticos, atualmente, as estratégias de tratamento do câncer de mama são baseadas principalmente no status de positividade das células tumorais para os receptores para hormônios esteróidicos (estrógeno e progesterona) e a oncoproteína HER2. Identificação e caracterização de potenciais novos biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta a terapia se constitui em importante e atual área de pesquisa em câncer de mama. Além disso, compreender mais sobre a fisiologia molecular e biologia da mama normal e de lesões pré-malignas é extremamente importante para uma melhor compreensão das alterações associadas ao processo de tumorigênese da mama. Este projeto visa dar continuidade a estudos de identificação e caracterização de biomarcadores realizados por nosso grupo na área de câncer de mama. Para isto serão desenvolvidos três subprojetos utilizando modelo de câncer de mama, *in vitro* e *in vivo*, com a aplicação de diferentes técnicas de biologia molecular e celular. Os principais objetivos são: 1) Avaliar o papel funcional e os mecanismos de ação de PHLDA1 em células epiteliais mamárias e de câncer de mama e o seu potencial papel como fator preditivo de resposta a estratégias terapêuticas em câncer de mama; 2) Caracterizar o padrão de expressão e os mecanismos moleculares envolvidos na resistência endócrina mediada por RET e BCAR3 no câncer de mama; 3) Investigar os mecanismos envolvidos na sinalização celular desencadeada pela progesterona via PRA e sua contribuição para o desenvolvimento do câncer de mama. Participarão do projeto pesquisadores da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e alunos de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado. Os resultados deste estudo deverão gerar novos conhecimentos que permitam melhorar nossa compreensão sobre o papel dos genes PHLDA1, RET, BCAR3 e da isoforma do receptor de progesterona (PRA) no processo de tumorigênese da mama e sua utilização como potenciais biomarcadores de prognóstico e seleção mais adequada de regimes terapêuticos para os pacientes com câncer de mama. (AU)



**Título:** Prevalência e fatores de risco associados à detecção de Beta-papilomavirus em amostras anogenitais e orais de homens participantes do Estudo HIM

**Pesquisador Responsável:** Laura Cristina Sichero Vettorazzo

**Valor Concedido (R\$):** 17.619,78

**Valor Desembolsado (R\$):** 17.613,71

**Modalidade:** Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Mestrado

**Vigência: Início:** 10/10/2015      **Término:** 09/11/2015

**Resumo:**

O HPV é transmitido principalmente através do contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores do colo do útero, da vulva e do ânus em mulheres, câncer do pênis e do ânus em homens, assim como os tumores da cabeça e pescoço, em ambos os sexos. Estudos caso-controle realizados em mulheres com câncer cervical mostrou que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres de desenvolver esta neoplasia. No entanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV na região genital masculina. Desde 2005, um estudo prospectivo em homens Internacional (infecção por HPV em homens - HIM - Brasil, México, Estados Unidos) está sendo realizada com seguimento de 4.500 homens a cada seis meses para quatro anos. Para genotipagem viral das amostras, uma metodologia capaz de identificar 37 tipos de HPV geralmente detectadas em amostras genitais femininas é utilizada. Análise inicial do estudo HIM revelou uma prevalência de HPV de 65,2%, dos quais 14,7% foram categorizadas como infecções não classificadas, ou seja, sem tipo definido. Entre essas amostras não classificadas de escroto/pênis e canal anal, alta prevalência de beta-HPV foi observado usando um protocolo de PCR-sequenciamento. Além disso, um subconjunto de 17 amostras foi analisada por meio da metodologia de Luminex e infecções múltiplas por diferentes tipos de beta-HPV foram desvendados na maioria das amostras, sugerindo que o protocolo de PCR sequenciamento pode subestimar a verdadeira prevalência de tipos virais "cutâneo". A fim de entender melhor o significado desses tipos virais da história natural da infecção por HPV, o nosso objetivo é: (1) Determinar a frequência de cada beta-HPV detectados em amostras combinadas orais/peniana/canal anal de 800 homens participantes do estudo HIM; (2) Identificar fatores independentemente associados com a detecção desses tipos de HPV em diferentes sítios anatômicos dos homens participantes do estudo HIM. Para atingir estes objetivos, pretende-se utilizar a sensível metodologia de Luminex atualmente bem estabelecida para a detecção e tipagem de beta-HPV. A Análise epidemiológica será baseada nos dados gerados pela metodologia de Luminex em São Paulo. Esta análise será conduzida utilizando-se o software SAS. (AU)