



# **Pesquisa sobre Câncer apoiada pela FAPESP**

## **2008 a 2017**

**Recursos financeiros desembolsados até 30/11/2017:**

**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.**

# Sumário

<b>I. Apoio da FAPESP à pesquisa sobre Câncer em números .....</b>	<b>3</b>
Quantidades atualizadas em 30/11/2017	
Mapa da distribuição do fomento no Estado de São Paulo	
<b>II. Histórico de fomento .....</b>	<b>4</b>
Quantidade de Auxílios e Bolsas por ano de início	
Projetos de Pesquisa vigentes por ano	
Valores das concessões por período	
Valor investido nos últimos 9 anos, em cada uma das principais instituições de pesquisa do Estado de São Paulo, em projetos no tema Câncer	
<b>III. Processos contratados .....</b>	<b>7</b>
Título, Pesquisador Responsável, , Valor Concedido, Valor Desembolsado, Vigência, Resumo.	

Dentre os processos concedidos, no período analisado, verificamos:

### **Pesquisa sobre Câncer - Apoio da FAPESP em números**

**374 Auxílios à pesquisa em andamento**

**2338 Auxílios à pesquisa concluídos**

**609 Bolsas no país em andamento**

**4113 Bolsas no país concluídas**

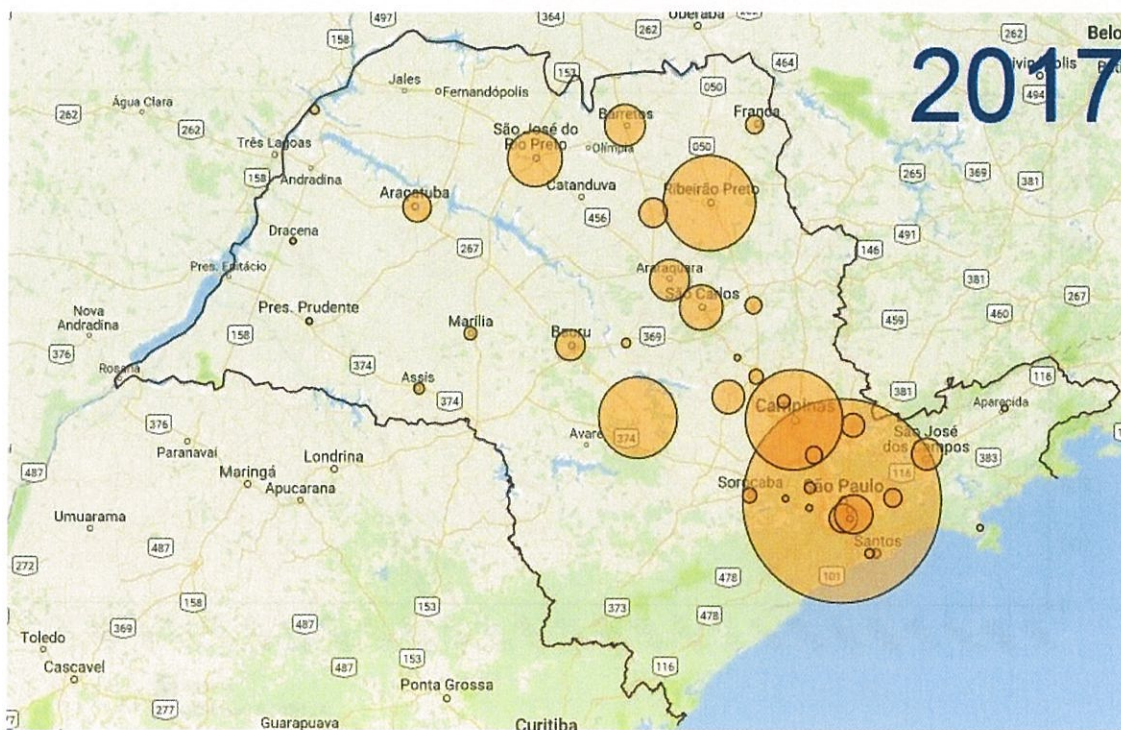
**363 Bolsas no exterior concluídas**

**51 Bolsas no exterior em andamento**

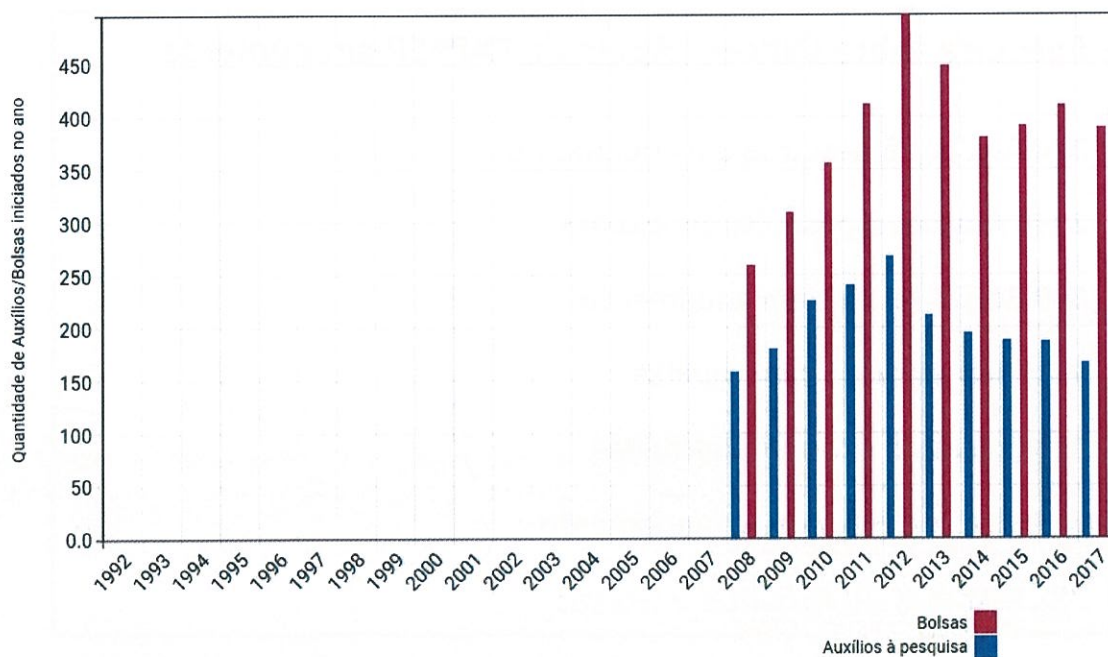
**7848 Todos os Auxílios e Bolsas**

Quantidades atualizadas em 30/11/2017)

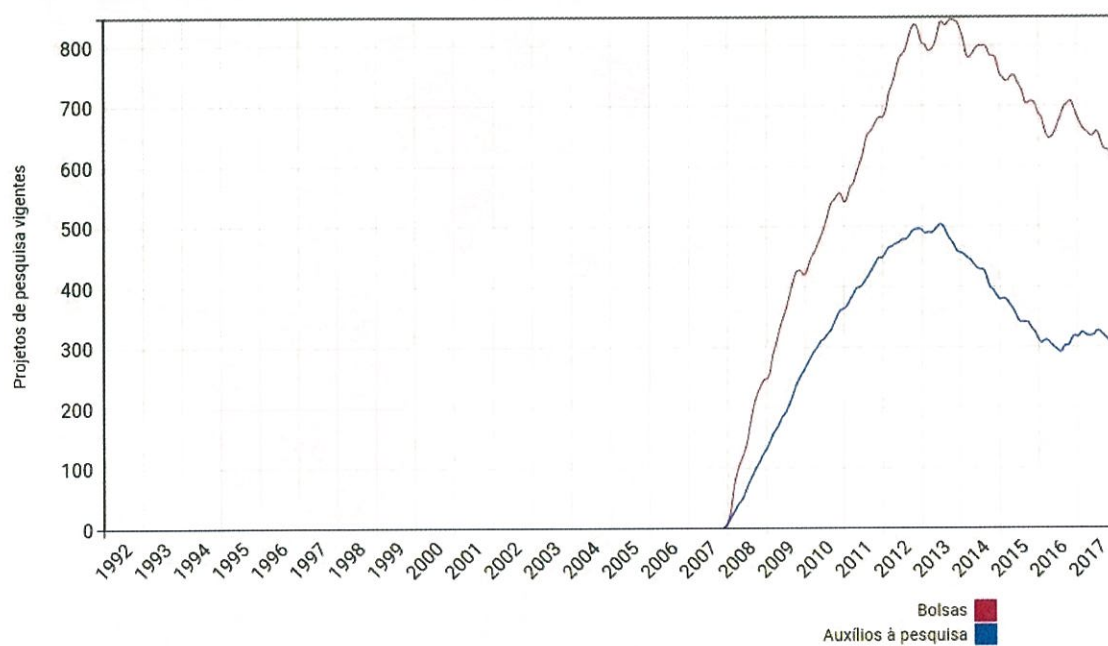
### **Mapa da distribuição do fomento por município do Estado de São Paulo**



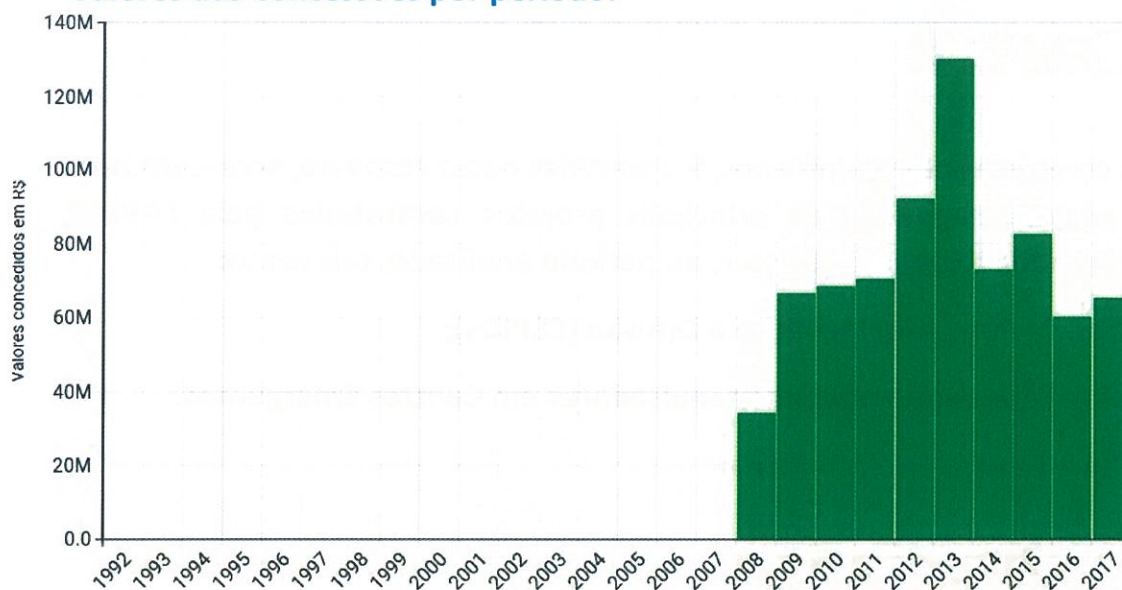
## Quantidade de Auxílios e Bolsas por ano de início:



## Projetos de Pesquisa Vigentes por ano:



### Valores das Concessões por período:



### Valor investido nos últimos 9 anos, em cada uma das principais instituições de pesquisa do Estado de São Paulo, em projetos no tema Câncer:

INSTITUIÇÃO	Concedido (R\$)	Desembolsado (R\$)	Nº. Projetos
USP	828.565.040,27	681.046.005,93	2691
UNESP	189.300.317,66	168.096.328,29	1127
UNICAMP	321.038.681,24	264.647.027,21	887
UNIFESP	166.901.236,50	149.866.945,38	512
AC Camargo	110.250.652,04	95.030.209,50	272
FAMERP	18.004.236,36	16.724.018,88	150
LNLS	44.841.302,20	40.167.706,04	130
Hospital Câncer Barretos	19.711.675,15	15.204.628,25	117
UFSCAR	29.611.221,13	25.439.054,13	112
Inst. Butantan	36.509.232,32	30.322.985,43	111
Inst. Câncer	27.703.158,91	22.777.529,24	106
HC/FMUSP	39.766.733,74	21.746.471,08	102
UFABC	14.439.906,46	12.566.750,33	52
Sírio	16.909.667,34	13.437.581,20	45
HCRP/FMRPUSP	72.227.364,78	44.047.126,07	30
Inst. Ludwig	8.435.496,71	8.172.001,82	28
Albert Einstein	5.209.082,84	3.724.462,37	21



Para complementar as informações contidas nessa resposta, acrescentamos nas páginas seguintes os principais projetos contratados pela FAPESP, relacionados à temática Câncer, no período analisado, tais como:

**Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPIDs);**

**Auxílios à Pesquisa – Jovens Pesquisadores em Centros Emergentes.**

**Auxílio à Pesquisa – Temáticos;**

## **Processos contratados**



**Título:** CMPO - Centro Multidisciplinar de Pesquisa em Obesidade e Doenças Associadas

**Pesquisador Responsável:** Licio Augusto Velloso

**Vínculo Institucional:** Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas (FCM)

**Valor Concedido:** R\$33.881.238,67

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$27.176.472,72

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão - CEPIDs

**Vigência: Início:** 6/1/2013                      **Término:** 5/31/2018

**Resumo:** Obesidade é atualmente um dos mais importantes problemas de saúde pública no planeta. Aproximadamente 400 milhões de pessoas são hoje obesas e projeções indicam um aumento para 1 bilhão até 2020. Todas as modalidades terapêuticas e profiláticas utilizadas até o momento revelaram-se insatisfatórias para conter o avanço desta doença. Em decorrência de sua associação com uma série de outras doenças, tais como diabetes mellitus, aterosclerose, hipertensão arterial, esteatose hepática e algumas formas de câncer, obesidade contribui de forma direta ou indireta para a maior parte das causas de morte em populações acima de 40 anos de idade. As principais causas para o aumento na prevalência da doença são a introdução de hábito alimentar inadequado, constituído por grandes quantidades de gorduras saturadas e carboidratos simples; e o progressivo aumento do sedentarismo. Estudos recentes têm contribuído para a parcial elucidação dos mecanismos de controle da fome e do gasto energético, porém, dada a complexidade dos circuitos neurais que regulam tais funções e da dificuldade em se estudar tais sistemas em humanos, muito há que se avançar antes que se concretizem avanços na forma de se abordar a doença, tanto do ponto de vista farmacológico como comportamental. O CMPO tem por objetivo maior promover o avanço científico na área de obesidade e doenças associadas. O grupo é formado por 14 pesquisadores principais que tem ampla experiência na investigação, educação e desenvolvimento tecnológico nas áreas de obesidade, diabetes, hipertensão, aterosclerose, química de fármacos, nutrição, atividade física e câncer. Do ponto de vista científico o tema será abordado numa abordagem multidisciplinar, procurando soluções que promovam avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que conectam a obesidade com as suas comorbidades e também que contribuam de forma independente para cada uma destas condições associadas. Serão ainda feitos investimentos na busca de novos fármacos e de novas modalidades de abordagens nutricionais e de atividade física. Será criado um projeto amplo de educação voltada para a prevenção da obesidade e para o recrutamento de jovens pesquisadores para atuarem nesta área. Por fim, um arrojado projeto de transferência de tecnologia atuará de forma rápida e direcionada, proporcionando contato precoce entre pesquisador e empresa a fim de garantir uma eficiente transferência do conhecimento e produtos obtidos no âmbito do CMPO. (AU)



**Título:** CTC - Centro de Terapia Celular

**Pesquisador Responsável:** Dimas Tadeu Covas

**Vínculo Institucional:** Secretaria da Saúde (São Paulo - Estado). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (HCMRP). Hemocentro de Ribeirão Preto

**Valor Concedido:** R\$63.266.933,61

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$36.564.154,04

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão - CEPIDs

**Vigência: Início:** 6/1/2013                      **Término:** 5/31/2018

**Resumo:** O projeto do Centro de Terapia Celular (CTC) tem como foco a realização de pesquisas avançadas, básicas e aplicadas com células-tronco (CT). O CTC congrega 9 pesquisadores principais (PIs) com reconhecida liderança nesta área no Brasil, a equipe se complementa com a participação de 20 pesquisadores associados e 10 colaboradores estrangeiros. A atual proposta continua e expande a experiência adquirida pelo grupo no projeto CEPID em vigor, tanto no aspecto científico: como nos aspectos de disseminação do conhecimento e de transferência tecnológica para a sociedade, como pode ser verificado no sítio: <http://ctc.fmrp.usp.br>. O projeto científico compreende um ambicioso programa de pesquisa multidisciplinar que objetiva estudar aspectos moleculares, celulares e biológicos das CT normais e patológicas e avaliar, criticamente e o seu papel terapêutico. Os estudos serão conduzidos com CT pluripotentes (CT Embrionária e CT de pluripotência induzida) e CT somáticas (CT Hematopoética, CT Mesenquimal e CP Endotelial). No território das CTE pretendemos a geração de linhagens: brasileiras que possam ser expandidas e usadas em protocolos pré-clínicos e clínicos, bem como contribuir para o, entendimento dos mecanismos da pluripotência. Serão geradas iPSCs derivadas de doentes com Disqueratose Congênita: Anemia de Fanconi, Hemofilia A e Doença de Parkinson com o objetivo de entender mecanismos envolvidos na patologia. Na manutenção da pluripotência e no processo de diferenciação celular. No CT Hematopoéticas serão derivadas de CTEs e de iPSCs e estabelecidas linhagens celulares tanto de CT normais como leucêmicas para os estudos dos mecanismos envolvidos no controle da hematopoese normal e neoplásica. Modelos animais transgênicos de leucemia promielocítica aguda serão gerados e usados para estudos básicos e pré-clínicos. No CT do Câncer serão estudadas tendo como foco os mecanismos de transição Epitélio-Mesenquimal e Endotélio-Mesenquimal (EMT e EndMT) . Estes mecanismos também serão estudados no contexto de reprogramação celular e na geração de CT. Na arena clínica serão realizados ensaios clínicos usando CT mesenquimais no tratamento do diabetes insulino-dependente dos tipos 1 e 2, da Anemia Aplástica grave adquirida refratária, na prevenção da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) aguda e crônica e da falha de enxertia no transplante alogênico haploidêntico. Por fim, serão desenvolvidos processos de produção de CT em grande escala em condições GMP para permitir o seu uso. (AU)



**Título:** CIBFar - Centro de Inovação em Biodiversidade e Fármacos

**Pesquisador Responsável:** Glaucius Oliva

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Física de São Carlos (IFSC)

**Valor Concedido:** R\$48.520.223,35

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$28.477.794,99

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão - CEPIDs

**Vigência: Início:** 7/1/2013

**Término:** 6/30/2018

**Resumo:** O Centro de Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar) é uma iniciativa resultante de projetos de pesquisa colaborativos, envolvendo: (i) Laboratório de Química Medicinal e Computacional (LQMC) e Biofísica Molecular - IFSC - USP, (II) Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Eco Fisiologia de Produtos Naturais (NUBBE) – IQ - UNESP, (III) Laboratórios de Síntese Orgânica - IQ - UNICAMP, (iv) Laboratórios de Produtos Naturais e Síntese Orgânica - DQ - UFSCar, e (v) Laboratório de Produtos Naturais - FCFRP - USP. O objetivo principal desse Centro é a realização de ciência básica e aplicada, bem como o desenvolvimento tecnológico em todas as áreas de biodiversidade e de descoberta de fármacos com base em pesquisas que utilizam o estado da arte da química de produtos naturais, química orgânica sintética, biologia molecular e estrutural, bioquímica, química medicinal, planejamento de fármacos e ensaios farmacológicos. Os objetivos específicos são a bioprospecção da flora brasileira para a identificação de compostos com um amplo espectro de atividades biológicas (antiparasitária, antibacteriana, anticâncer); seleção de compostos bioativos promissores para síntese orgânica e estudos das relações entre a estrutura e atividade (SAR, QSAR); uso de estratégias de planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor e do ligante (SBDD e LBDD, respectivamente); abordagens para otimização de compostos-líderes; estudos pré-clínicos in vitro e in vivo para a avaliação e otimização de compostos-líderes, e estudos de toxicologia e farmacocinética. O objetivo final é o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos com elevado potencial de inovação para desenvolvimento clínico. Para tanto, o CIBFar se baseia não apenas nas competências e conhecimentos científicos sólidos em todas as áreas de interesse, mas também em uma estrutura organizada para a integração das abordagens modernas em biodiversidade e descoberta de fármacos. O CIBFar tem como principal característica a infraestrutura bem estabelecida em termos de competências para o apoio técnico, financeiro, educação tecnológica e gestão executiva (adquirida nos últimos 11 anos como um dos CEPID-FAPESP). A integração máxima com o setor produtivo será realizada para identificação de oportunidades e definição de metas. No aspecto educacional, o Centro conta com a significativa experiência adquirida ao longo de uma década, em educação e disseminação do conhecimento realizada no CEPID-FAPESP. (AU)



**Título:** O papel da fosforilação de histonas durante a diferenciação de linfócitos T auxiliares

**Pesquisador Responsável:** Maristela Martins de Camargo

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)

**Valor Concedido:** R\$4.964.998,49

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.841.253,34

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 1/1/2002                      **Término:** 12/31/2005

**Resumo:** A diferenciação de linfócitos T CD4+ auxiliares (Th) em subpopulações Th1 e Th2 é um passo crucial para o desenvolvimento de respostas imunes adequadas e dependem de diversos fatores, entre eles as citocinas presentes no meio-ambiente. Uma célula precursora precisa passar por 3-4 ciclos de divisão celular para que a região promotora do gene da IL-4 seja rearranjada de modo adequado à iniciação da transcrição. A fosforilação de histonas H3 é um dos mecanismos pelos quais a cromatina pode ser rearranjada, inibindo ou estimulando a transcrição gênica, mas pouco se conhece sobre a cinética deste evento quando relacionado à diferenciação de linfócitos Th0. A hipótese de trabalho deste projeto é que a presença de citocinas "diferenciadoras de Th1 ou 2" no meio ambiente das precursoras Th0 ativa proteínas kinases específicas que translocam para o núcleo e fosforilam histonas H3 de modo diferencial, facilitando o acesso dos fatores de transcrição às regiões promotoras das citocinas específicas. Linfócitos T diferenciados em Th1 e Th2 serão separados em subpopulações de 4 gerações e seus extratos ensaiados para identificação de proteínas que apresentem atividade kinase para histonas H3. Uma vez estabelecida, a combinação de técnicas de imunologia e biologia molecular proposta neste projeto será um instrumento potente no estudo da regulação de diferenciação celular normal e oncogênica, mecanismos de tolerância imunológica e susceptibilidade a infecções. (AU)



**Título:** Caracterização histopatológica de tecidos mamários através da análise de raios-X secundários

**Pesquisador Responsável:** Martin Eduardo Poletti

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP)

**Valor Concedido:** R\$705.744,71

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$589.887,61

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 9/1/2002                      **Término:** 11/30/2007

**Resumo:** A radiação ionizante secundária (raios-X espalhados e fluorescentes) é usualmente considerada um problema no âmbito da radiologia, uma vez que deteriora o contraste das imagens radiológicas, dificultando o diagnóstico e indiretamente levando a um aumento da dose aplicada para tal fim. Por outro lado, a monitoração das informações contidas na radiação secundária permite estimar parâmetros como: densidade eletrônica, número atômico efetivo, estrutura molecular, elementos traços, que podem ser usados para caracterizar tecidos e classificá-los segundo sua histopatologia. Este projeto tem como objetivos desenvolver medidas da radiação resultante do espalhamento, elástico e inelástico, como também fluorescência, de tecidos mamários normais e neoplásicos (benignos e malignos) classificados quimicamente e histologicamente, a fim de estimar parâmetros que serão utilizados para caracterizar a patologia do tecido mamário. Finalmente, com base na correlação existente entre a análise das propriedades dos raios-X secundários e a histopatologia (diagnóstico) da amostra, será elaborado um modelo de reconhecimento que seja capaz de prever a patologia do tecido mamário, tornando mais preciso o diagnóstico do câncer de mama. (AU)



**Título:** Saúde e meio ambiente: análise espacial e de cluster no Estado de São Paulo

**Pesquisador Responsável:** Nelson da Cruz Gouveia

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Medicina (FM)

**Valor Concedido:** R\$415.099,85

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$379.902,21

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 10/1/2002                      **Término:** 12/31/2005

**Resumo:** Considerando a crescente importância dos agravos à saúde decorrentes da exposição a contaminantes ambientais e a contribuição que a análise do componente espacial destas relações pode trazer para a compreensão e prevenção desses agravos, este estudo propõe-se a investigar a associação entre algumas exposições ambientais e diferentes efeitos na saúde da população do estado de São Paulo, através de um desenho ecológico espacial. Composto por 4 subprojetos, o estudo tem como objetivos investigar a existência de associação entre exposição a produtos químicos presentes na água de consumo humano e ter residência próxima a incineradores de resíduos sólidos, e a mortalidade por tipos selecionados de câncer e a ocorrência de alguns desfechos indesejáveis da gravidez; além disso pretende investigar a existência de maior incidência de alguns tipos selecionados de câncer em regiões próximas a depósitos de lixo e investigar a presença de clusters espaciais de malformações congênitas e de tipos selecionados de câncer. O estudo incluirá todos os 645 municípios do estado de São Paulo e utilizará informações provenientes de fontes de dados secundários. As análises incluirão o mapeamento das taxas de eventos e das exposições usando técnicas Bayesianas, identificação de 'clusters' pela aplicação da estimação de densidades de Kemel, a estimação de riscos ao redor de uma fonte fixa de poluição pelo teste condicional de Stone de declínio nas taxas conforme distância da fonte, a análise da associação entre as taxas dos desfechos e as diversas exposições, ajustando para variáveis de confusão através de modelos de efeitos aleatórios. Este estudo trará contribuições importantes no dimensionamento dos riscos a que a população está exposta, além de fornecer subsídios para que se possa elaborar medidas que visem reduzir ou eliminar esses riscos. Contribuirá ainda no desenvolvimento e avaliação de políticas públicas de saúde ambiental. (AU)



**Título:** Expressão genética da integrina beta 1 no desenvolvimento das glândulas salivares humanas: análise da relação com proliferação e diferenciação glandular

**Pesquisador Responsável:** Silvia Vanessa Lourenço

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (IMT)

**Valor Concedido:** R\$494.298,46

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$446.447,40

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 1/1/2003 **Término:** 10/31/2006

**Resumo:** Durante as últimas décadas, aspectos celulares e moleculares das glândulas salivares vêm sendo pesquisados no sentido de melhor se compreender a sua histogênese e as neoplasias que acometem esse tecido. Recentemente, procuramos avaliar a presença das integrinas e de proteínas da matriz extracelular em glândulas salivares humanas em diferentes fases do desenvolvimento, visando um melhor entendimento da influência das interações das células que compõem essas glândulas e seu meio na diferenciação do epitélio glandular normal. Os resultados obtidos nesse trabalho apontaram uma possível correlação e/ou participação das integrinas, especialmente a subunidade beta 1 com o desenvolvimento e função das glândulas salivares. Dessa forma, no presente projeto, pretendemos avaliar a expressão genética da integrina beta 1 no desenvolvimento das glândulas salivares humanas, correlacionando sua expressão com as fases do desenvolvimento glandular e com a possível localização de células-tronco. O estudo será realizado em etapas, a saber: 1. hibridização in situ; 2. PCR multiplex; 3. microscopia confocal (com o objetivo de co-localizar a integrina beta 1 com marcadores de proliferação e diferenciação glandular). (AU)



**Título:** Controle epigenético da progressão tumoral de melanócitos

**Pesquisador Responsável:** Joel Machado Junior

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Campus São Paulo. Escola Paulista de Medicina (EPM)

**Valor Concedido:** R\$1.606.759,73

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.538.415,55

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 5/1/2003                      **Término:** 4/30/2007

**Resumo:** Embora o estudo da etiologia do câncer focalize principalmente alterações genéticas como o único mecanismo de carcinogênese, um número crescente de trabalhos têm demonstrado a participação de eventos epigenéticos na progressão tumoral. A sinalização celular dependente de adesão é reconhecidamente importante na carcinogênese e o rompimento de sistemas de adesão poderia contribuir tanto com a iniciação como com a progressão tumoral. Recentemente, desenvolvemos um modelo inédito onde, diferentes linhagens de melanoma foram obtidas através da modulação da adesão celular de melanócitos murinos (linhagem Melan-a), sem a inserção de oncogenes exógenos e/ou tratamento com carcinógenos químicos ou luz ultravioleta. Para definir mecanismos moleculares que participam da indução da transformação através de alterações na adesão celular, temos como objetivo 1) identificar a interferência de produtos metabólicos gerados pelo estresse resultante do bloqueio de adesão sobre vias de sinalização envolvidas em sobrevivência e proliferação; 2) identificar genes diferencialmente expressos durante o processo de transformação; 3) analisar se a expressão destes genes é regulada através de processos genéticos e/ou epigenéticos. Os estudos propostos neste projeto contribuirão para a compreensão da interferência de mecanismos epigenéticos na progressão de neoplasias, especificamente o papel da modulação da adesão celular na gênese do melanoma. (AU)



**Título:** Estudo da atividade antioxidante da astaxantina em lipossomos unilamelares: bloqueando radicais livres e afetando a permeabilidade da membrana?

**Pesquisador Responsável:** Marcelo Paes de Barros

**Vínculo Institucional:** Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

**Valor Concedido:** R\$487.870,77

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$457.195,32

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 9/1/2003 **Término:** 1/31/2009

**Resumo:** A astaxantina é um carotenoide de coloração avermelhada e um dos principais antioxidantes presentes em organismos marinhos tais como algas, crustáceos e peixes. A destacada proteção antioxidante da astaxantina se processa especialmente na interceptação de radicais peróxil (ROO.) e alcóxil (RO.) e no quenching de oxigênio singlete [O<sub>2</sub>(<sup>1</sup>Ag)]. Contudo, resultados recentes sugerem que a proteção antioxidante da astaxantina em membranas biológicas também se processa por outro mecanismo coadjuvante. Carotenoides hidroxilados ou que dispõem de grupamentos cerônicos – por exemplo, zeaxantina, astaxantina, luteína – apresentam características menos hidrofóbicas e, em decorrência disso, assumem uma orientação perpendicular ao plano delimitado pela bicamada lipídica. Essa disposição vertical da astaxantina em membranas reduz significativamente a permeabilidade da bicamada lipídica a inúmeras substâncias difusíveis, incluindo agentes oxidantes como o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e o óxido nítrico (NO). Consequentemente, podem ocorrer alterações substanciais na produção de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio (EROs/ERNs) no espaço interno definido por aquela barreira biológica. O objetivo deste projeto é examinar essa hipótese, utilizando a astaxantina associada a lipossomos unilamelares carregados com moléculas-alvo de DNA plasmidial no ambiente aquoso interno. Dois agentes oxidantes permeáveis a membranas serão utilizados: o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e o NO. No primeiro sistema, as espécies oxidativas serão geradas no ambiente aquoso interno por meio da reação de Fenton promovida por dois eventos sequenciais: 1) permeação do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> através da membrana lipossomal; e 2) reação com íons Fe<sup>2+</sup> complexados ao ácido nucleico ou a EDTA (grupo controle) compartimentalizados. Em outra etapa do projeto, o ácido peroxinitroso (HOONO) – efetiva ERN promotora da lipoperoxidação – será produzido no ambiente interno dos lipossomos pela decomposição térmica (a 37°C) da 3- morfolinosidnonimina (SIN-I), substância que gera quantidades equimolares de seus precursores superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) e NO nessas condições. Alterações na proporção 1: 1 entre O<sub>2</sub><sup>-</sup> e NO notoriamente afetam os níveis de lesões oxidativas promovidas pelo HOONO. Dessa forma, pretende-se adicionar uma fonte externa de NO (por exemplo NO no ato de espermina) na tentativa de alterar a razão equimolar entre os precursores do HOONO e assim averiguar o efeito inibitório na permeabilidade de membranas promovido pela astaxantina. Essa hipótese será estudada por meio da dosagem de parâmetros de danos oxidativos sobre lipídios e DNA. As

lesões oxidativas sobre o DNA plasmidial serão avaliadas em termos de quebras de simples e dupla-fita por eletroforese em gel de agarose e por dosagens de 8-hidróxi-2'-desoxirriboguanosina (8-HOdGua) por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Para avaliar os graus de extensão de peroxidação nos lipossomos, quatro parâmetros foram selecionados: 1) a dosagem de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (Tbars); 2) dienos conjugados por espectrofotometria visível/UV e também determinações quantitativas de (3) malondialdeído (MDA) e (4) hidroperóxidos lipídicos (LOOH) por HPLC. Este estudo propiciará uma maior compreensão da ação antioxidante da astaxantina em animais e humanos, um cetocarotenoide que já vem sendo comercializado como suplemento alimentar para o aumento da performance atlética, na prevenção de câncer de próstata e de mama e na profilaxia de infecções bacterianas estomacais. (AU)



**Título:** Embriologia molecular do sistema nervoso de vertebrados

**Pesquisador Responsável:** Chao Yun Irene Yan

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)

**Valor Concedido:** R\$1.087.383,81

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.041.164,37

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência:** Início: 10/1/2003 Término: 3/31/2007

**Resumo:** A embriogênese, ou desenvolvimento, pode ser definida como um processo em que uma célula totipotente gera múltiplas células diferenciadas. Durante o desenvolvimento, a célula perde progressivamente a sua multipotencialidade e é eventualmente restrita a um destino único. Muitos dos processos envolvidos na restrição do destino celular durante a embriogênese também participam da manutenção do organismo adulto. Um dos exemplos mais marcantes de diferenciação e restrição do destino celular ocorre durante a formação do sistema nervoso. O sistema nervoso deriva do ectoderma, que também origina o epitélio. Mecanismos indutivos claramente estão presentes na decisão do precursor ectodérmico comum em formar epitélio ou tecido nervoso. A identificação dos fatores de indução envolvidos neste processo decisivo é de grande interesse para a compreensão da embriogênese como um fenômeno biológico e das alterações deste fenômeno que resultam em neuropatias congênitas e câncer neurais. Embora vários indutores de tecido nervoso já tenham sido identificados e caracterizados, a decisão final de se iniciar a diferenciação nervosa é o resultado de uma complexa interação entre vários fatores intra- e extracelulares, e está longe de ser completamente elucidada. Além disto, o estudo do fenômeno de diferenciação neuronal é complicado pelas variedades de interações moleculares que ocorrem em áreas diferentes do sistema nervoso durante o desenvolvimento. A crista neural, com seu padrão de migração particular, é um exemplo da dinâmica entre o ambiente e a definição do destino celular no tecido nervoso. O termo crista neural define uma população de células que se origina na fronteira entre o ectoderma neural e não-neural. Uma propriedade particular das células da crista é a sua capacidade migratória. Uma vez definida a identidade da célula da crista, esta sofre uma delaminação do seu local de origem e migra pelo embrião, terminando em várias localizações no organismo onde dão origem a vários tipos celulares com funções distintas. Neste projeto, pretende-se estabelecer duas linhas básicas de pesquisa com enfoque na neurogênese de vertebrados: (I) Identificação de moléculas e mecanismos envolvidos na migração da crista neural através da caracterização de clones previamente obtidos de um ensaio de DNA microarray; (II) Clonagem de genes com potencial atividade neuromoduladora através de um ensaio funcional realizado em embriões do anfíbio *Xenopus laevis*. (AU)



**Título:** Isolamento e caracterização de transcritos sexo-específicos em peixes utilizando a técnica de DDRT-PCR (differential display reverse transcriptase): modelo inicial para implementação de linha de pesquisa em expressão gênica diferencial

**Pesquisador Responsável:** Adriane Pinto Wasko

**Vínculo Institucional:** Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus de Botucatu. Instituto de Biociências (IBB)

**Valor Concedido:** R\$336.949,42

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$315.765,43

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 12/1/2003                      **Término:** 11/30/2006

**Resumo:** O Departamento de Morfologia do Instituto de Biociências da UNESP-Botucatu possui diversas linhas de pesquisa nas áreas de biologia celular e molecular, histologia e embriologia que, entre outros, incluem estudos sobre efeitos de substâncias cancerígenas e de drogas, biologia da reprodução e do desenvolvimento, determinação e diferenciação sexual, citogenética, genética evolutiva e molecular, identificação e caracterização de proteínas contráteis e histofisiologia e histopatologia dos aparelhos reprodutores feminino e masculino. Embora várias metodologias sejam utilizadas para o desenvolvimento destes estudos, tecnologias de expressão gênica diferencial ainda não são aplicadas e mostram-se extremamente importante para sua complementação, fortificação e atualização. Nos últimos anos, diversas metodologias que permitem a identificação de transcritos diferencialmente expressos, ou seja, genes expressos como RNAs mensageiros para síntese de proteínas e que diferem em abundância entre diferentes amostras, vêm sendo descritas. Entre estas, a técnica de 'display' diferencial (DO) representa uma metodologia relativamente simples e de baixo custo que constitui um modelo adequado para a implementação de estudos de expressão gênica diferencial - através de transcrição reversa de RNA utilizando um 'primer' ancorador, seguida de reação em cadeia da polimerase (PCR) do DNA complementar utilizando um 'primer' arbitrário, diferenças de expressão gênica entre amostras distintas podem ser visualizadas através de eletroforese em gel de poliacrilamida. Como objeto inicial de estudos em expressão gênica diferencial utilizando a técnica de 'display' diferencial, a espécie *Leporinus macrocephalus*, peixe de grande importância econômica para a pesca e para a piscicultura nacional e que apresenta um sistema cromossômico de determinação sexual do tipo ZZ/ZW, foi selecionada para a identificação e caracterização de transcritos sexo-específicos. Os resultados configurarão dados extremamente importantes para a compreensão da origem e evolução dos mecanismos de determinação e diferenciação sexual em peixes e, de uma forma geral, em vertebrados. (AU)



**Título:** Interação entre HPV e o sistema imunológico em camundongos RAG-/- reconstituídos com células hematopoiéticas selvagens

**Pesquisador Responsável:** Ana Paula Lepique

**Vínculo Institucional:** Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer (ILPC). Laboratório de Virologia

**Valor Concedido:** R\$1.083.907,85

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.041.431,58

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 7/1/2004

**Término:** 8/31/2009

**Resumo:** O objetivo deste projeto é estudar a interação entre o sistema imunológico de camundongos e papilomavírus. O sistema proposto é geração de tumor em camundongos imunodeficientes RAG-/- através de transplante de célula ou pele de animais HPV16 transgênicos. Porque camundongos RAG-/- não são capazes de rejeitar o transplante poderemos acompanhar a progressão do tumor gerado pelo transplante. Uma vez determinada a cinética da progressão da doença, os animais RAG-/-HPV+ serão transplantados com células de medula óssea de camundongos selvagens. Inicialmente serão estudadas as populações de linfócitos capazes de infiltrar o tumor, e com base nestes dados, utilizar populações isoladas de linfócitos ou outras células do sistema imunológico para verificar o efeito destas sobre a progressão do tumor. Neste sistema poderemos comparar diferentes populações de células, ou a mesma população de células, porém de camundongos imunizados contra proteínas de HPV ou não imunizados ou ainda de linfócitos estimulados 'in vitro', em relação à migração destas células para o tumor e efeito sobre a progressão do mesmo. Este sistema permite ainda transplante de células de sangue periférico humano de pessoas infectadas ou não com HPV. O projeto pretende gerar dados suficientes para facilitar o desenho de protocolos para terapia celular. (AU)



**Título:** Papel da via IRS/PI 3-quinase/AKT/MTOR no desenvolvimento tumoral

**Pesquisador Responsável:** José Barreto Campello Carvalheira

**Vínculo Institucional:** Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas (FCM)

**Valor Concedido:** R\$1.562.068,10

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.461.779,32

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 9/1/2004                      **Término:** 8/31/2008

**Resumo:** Embora a rede de sinalização intracelular seja altamente complexa e redundante existem obstáculos a essas vias, isto é, existem proteínas onde o sinal converge e se bloqueado pode impedir diversos processos celulares ao mesmo tempo correspondendo às diversas capacidades da célula cancerosa como: autossuficiência de fatores de crescimento, defeito de apoptose, insensibilidade a sinais que inibem o crescimento e metástase. Proteínas adaptadoras, isto é, que se liga a múltiplos elementos de uma cascata de sinalização e coordenam a sinalização celular, bem como quinases intracelulares podem ser candidatos ideais como alvos para o bloqueio da sinalização celular. Nesse sentido a via de sinalização IRS/PI 3-quinase/Akt/mTOR aparece como candidata para o bloqueio de crescimento e indução de apoptose de células tumorais. Assim, o primeiro objetivo desse projeto de pesquisa será caracterizar a via IRS/PI 3-quinase/ Akt/mTOR em diferentes linhagens de células tumorais e em seguida traçar bloqueios em vários níveis da via IRS/PI 3-quinase/Akt/mTOR avaliando apoptose e inibição do crescimento das células tumorais tanto em cultura como em modelos animais pré-clínicos de câncer. Apesar da quimioterapia anticâncer usar potentes indutores de apoptose nem todas as células sucumbem a esse tratamento. Dessa maneira, o segundo objetivo do projeto será investigar os efeitos da associação de inibidores da via IRS/PI 3-quinase/Akt/mTOR com drogas quimioterápicas convencionais na indução de apoptose e inibição do crescimento das células tumorais tanto em cultura como em modelos animais pré-clínicos de câncer. (AU)



**Título:** Avaliação dos efeitos de processamento e estocagem na estabilidade do ácido fólico em farinhas de milho e trigo enriquecidas

**Pesquisador Responsável:** Juliana Azevedo Lima Pallone

**Vínculo Institucional:** Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Engenharia de Alimentos (FEA)

**Valor Concedido:** R\$401.640,11

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$394.505,59

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 2/1/2005                      **Término:** 5/31/2009

**Resumo:** O enriquecimento de alimentos com ácido fólico tem se tornado uma prática comum em todo o mundo, já que a carência desse nutriente está sendo associada a doenças como malformações congênitas, problemas cardíacos, doenças degenerativas e alguns tipos de câncer, entre outros. Recentemente, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Resolução N°344 de 13/12/02 obriga o enriquecimento de farinhas de trigo e milho com ácido fólico e ferro. Geralmente, essas farinhas são utilizadas na fabricação de massas, produtos de panificação e outras preparações domésticas que requerem manipulação e exposição a fatores como temperatura, luz, presença de oxigênio, tempo e condições de estocagem, que favorecem a perda dessa vitamina. Portanto, para garantir a ingestão do ácido fólico recomendada em farinhas utilizadas como veículos de enriquecimento tornam-se necessários estudos para se verificar a estabilidade da vitamina, desde o enriquecimento até a fabricação do produto final que será consumido. A pesquisa será desenvolvida através da avaliação da estabilidade do ácido fólico durante o processo de enriquecimento das farinhas, período de estocagem e a determinação das possíveis perdas da vitamina decorrentes do processamento térmico, utilizado em procedimentos domésticos e industriais. Para essas determinações será utilizado o método por cromatografia líquida de alta eficiência, já validado para farinhas. O projeto será realizado na PUC-Campinas, onde serão efetuadas todas as análises necessárias para a obtenção dos resultados. (AU)



**Título:** O papel da maspina na adesão, morfogênese e morte celular

**Pesquisador Responsável:** Nathalie Cella

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)

**Valor Concedido:** R\$551.044,94

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$516.662,79

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 6/1/2006                      **Término:** 11/30/2010

**Resumo:** Maspina é um gene supressor de tumor pertencente à família das serpinas (inibidores de serinaproteases) que inibe o crescimento, a migração e a invasão tumoral. Apesar de pertencer à família das serpinas, a maspina não atua como inibidor de protease e sim como modulador da adesão celular à matriz e como fator pró-apoptótico. Resultados preliminares mostraram que adição da maspina recombinante aumenta a adesão, ao mesmo tempo que células que expressam a maspina têm sua adesão diminuída por anticorpos contra a maspina. Além disso, a maspina coimunoprecipita com 1 integrina e está associada ao citoesqueleto. Na apoptose, a maspina intracelular atua como um fator pró-apoptótico regulando a transição da permeabilidade mitocondrial. Esse projeto tem três objetivos: 1) investigar como a maspina modula a adesão celular mediada por integrinas; 2) investigar um papel da maspina nos mecanismos da morfogênese epitelial; 3) investigar um papel da maspina na sinalização da apoptose induzida pela perda da adesão à matriz (anoikis). (AU)



**Título:** Patologia molecular: avaliação de alterações genômicas proteômicas e glicobiológicas em tecidos pela técnica do tissue array

**Pesquisador Responsável:** Paulo César Maiorka

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ)

**Valor Concedido:** R\$835.443,22

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$781.648,86

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 6/1/2006                      **Término:** 5/31/2010

**Resumo:** A biologia molecular é uma ferramenta importante que vem sendo aplicada ao estudo e compreensão de fenômenos biológicos. O conhecimento da estrutura e função dos genes, bem como suas alterações, é atualmente amplamente explorado no campo da medicina molecular. A estrutura e funções, bem como as alterações das proteínas, também são amplamente investigadas na gênese de processos patológicos. Estes estudos vêm revolucionando os conceitos da patologia e dando início ao que se chama 'a era da patologia molecular'. Desta forma, as alterações nestes componentes celulares vêm contribuindo, em muito, ao conhecimento da etiopatogenia de diversas doenças. Também recentemente estudos sobre os açúcares, componentes estruturais das células e dos tecidos, vem sendo envolvidos na gênese de processos patológicos. Estas substâncias, encontradas normalmente na constituição morfológico-estrutural das células, desempenham inúmeras funções. Diversos distúrbios morfo-funcionais, que caracterizam o processo de doença, são provocados por alteração quali e quantitativas destes componentes. Este ramo, a Glicobiologia - (Glicopatologia) evidenciou a diversidade e importância de tais componentes na estrutura e na função de células e tecidos, e sua importância na manutenção da homeostasia. Desta forma, pode-se dizer que o estudo da biologia das doenças, nos dias de hoje, caracteriza-se pela investigação das alterações genômicas, proteômicas e glicobiológicas das células e tecidos dos animais. Sendo, então, o estudo dos genes, das proteínas e dos açúcares, considerados o tripé da Patologia molecular. O estudo das alterações teciduais, determinadas pelas doenças, é o carro chefe das atividades do patologista. O emprego da técnica do Tissue Array como ferramenta na avaliação de grandes quantidades de amostras, em uma só lâmina, permite melhora considerável na aquisição de dados, também com melhora na eficiência dos procedimentos. Além de propiciar menos falhas na reprodutibilidade da técnica, aliada à economia de reagentes. Isto tudo haja vista a realização de, em uma única reação, o exame simultâneo de grandes quantidades de amostras, as quais são selecionadas e reintroduzidas em um novo bloco de parafina, 'arranjadas' de maneira conhecida e organizada. Este projeto tem por finalidade introduzir as técnicas de avaliação, em tecido, de alterações genômicas, proteômicas e glicobiológicas na patologia animal. A avaliação destas alterações pela imunistoquímica, hibridização 'in situ', FISH, e lecitinoistoquímica serão conduzidas em doenças importantes que acometem os animais de produção e de companhia. A

avaliação da expressão de oncoproteínas ligadas ao controle do ciclo celular na Leucose bovina e em tumores do sistema nervoso central tem por finalidade o reconhecimento do envolvimento de oncogenes nestes processos. Tais achados podem ser correlacionados com o que já se conhece em patologia humana, subsidiando a possível comparação e formulação de modelos animais para tais doenças importantes na medicina humana e animal. Da mesma forma, a introdução da técnica da lecitinoistoquímica servirá para identificação de açúcares nos tecidos dos animais, especialmente em doenças de acúmulo lisossomal, as quais acometem tanto o homem quanto os animais. Por fim, a introdução da técnica do Tissue Array tem por finalidade a formação de bancos de amostras raras, preparação de material didático para ensino de patologia, validação do estudo de expressão em tecidos, com grande economia de tempo, reagentes e a mão de obra que estaria ligada à realização de tais procedimentos. (AU)



**Título:** Planejamento racional de candidatos a fármacos anticancerosos

**Pesquisador Responsável:** Carlos Henrique Tomich de Paula da Silva

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP)

**Valor Concedido:** R\$652.784,13

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$635.374,81

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 10/1/2006

**Término:** 11/30/2009

**Resumo:** O projeto genoma câncer brasileiro (Projeto Genoma Humano do Câncer - PGHC), financiado pela FAPESP e pelo Instituto Ludwig de pesquisa sobre o câncer, buscou identificar os genes expressos nos tipos de câncer mais comuns no Brasil. Uma das iniciativas mais recentes e estimuladas pelo projeto genoma humano do câncer é o projeto genoma clínico, o qual visa desenvolver novas formas de diagnóstico e tratamento do câncer a partir do estudo de genes expressos. Suas metas incluem a análise da expressão gênica em neoplasias humanas e a identificação de marcadores relacionados com as fases iniciais da transformação maligna, bem como de marcadores de prognóstico que aumentam as chances de previsão da evolução do tumor. A informação estrutural dos marcadores proteicos permite a descoberta e síntese de ligantes que podem vir a se tornar potentes fármacos. Essa abordagem, em sua essência, caracteriza o planejamento racional de fármacos baseado em estrutura. Os objetivos desse projeto compreendem a aplicação de técnicas de bioinformática e modelagem molecular no planejamento de candidatos a fármacos anticancerosos, sobretudo para tumores de cabeça e pescoço, utilizando como alvos 4 marcadores proteicos com atividade em câncer de cabeça e pescoço, recém expressos e purificados, e outros que advenham do genoma clínico, ao longo desse projeto. (AU)



**Título:** Estudo molecular e funcional da oncoproteína SET

**Pesquisador Responsável:** Andréia Machado Leopoldino

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP)

**Valor Concedido:** R\$1.310.647,45

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.264.613,94

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 4/1/2007 **Término:** 3/31/2011

**Resumo:** A abordagem deste projeto é aquela utilizada durante o pós-doutoramento (PD) no National Institute of Health (NIH, EUA) (Processo FAPESP 05/03380-2) e constitui uma nova linha de pesquisa a ser implantada e estabelecida na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP. O objetivo central é o estudo de proteínas (marcadores) selecionadas como marcadores tumorais usando estudos funcionais baseados principalmente em RNA de interferência. Recentemente, validamos em amostras de tumores de cabeça e pescoço um novo marcador tumoral, a proteína SET (resultados obtidos durante o PD no exterior), que havia sido identificada também pelo grupo do dr. Silvio Gutkind durante um screening usando microarranjos de RNA em tumores de cavidade oral. Na presente proposta, será dada continuidade ao estudo desse marcador tumoral para aumentar o conhecimento sobre sua função e verificar seu potencial como alvo terapêutico. Importantes resultados foram obtidos nessa primeira avaliação da SET, que mostraram sua participação em uma das vias mais importantes para a tumorigênese, a via PTEN/AKT (artigo em preparação). A análise usando tissue array mostrou que esta proteína apresenta-se superexpressa em cerca de 80% dos tumores, o que lhe confere um papel oncogênico. Pretende-se estudar também outras proteínas já selecionadas no PD no Brasil (Processo FAPESP 02/09388-7). Durante o PD no exterior foram utilizadas diversas metodologias de estudo (RNA de interferência, short hairpin RNA, superexpressão de proteína em linhagens celulares, Western blotting, FACS analysis, tissue arrays) para estudar o papel da proteína SET na tumorigênese de cabeça e pescoço. Quando fizemos o knockdown dessa proteína em linhagens tumorais HNSCC, as células morreram. Isso coloca a proteína como um potencial alvo terapêutico ou um auxiliar nas terapias existentes. Entretanto, para a aplicação desta proteína como alvo terapêutico, mais estudos funcionais serão necessários. Sendo assim, propõe-se neste projeto a continuidade do estudo funcional da oncoproteína SET e também a investigação da participação na tumorigênese de outros marcadores já selecionados. Este projeto contará com a colaboração do dr. J. Silvio Gutkind (NIH) na continuidade dos estudos funcionais da SET. (AU)



**Título:** Estudos estruturais, de docking e de dinâmica molecular aplicados à inibição enzimática de cisteíno proteases por organocalcogênicos

**Pesquisador Responsável:** Mauricio Angel Vega Teijido

**Vínculo Institucional:** Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus de Bauru. Faculdade de Ciências (FC)

**Valor Concedido:** R\$200.530,76

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$172.528,29

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 6/1/2007                      **Término:** 5/31/2010

**Resumo:** Este projeto visa a realização, em paralelo, de duas linhas de pesquisa que confluem numa linha mais abrangente: 1) estudos químico-quânticos aplicados a compostos organocalcogênicos (principalmente S, Se e Te) com ênfase em aqueles derivados halogenados e 2) a modelagem dos complexos de inibição da cisteíno protease catepsina B por organocalcogênicos. Algumas doenças onde a inibição da catepsina B seria proveitosa são artrite reumática, osteoporose, distrofia muscular e a metástase tumoral. Nos estudos teóricos serão usadas metodologias relativísticas e estudos teóricos da densidade eletrônica para tentar caracterizar as interações observadas (covalentes, iônicas, interações secundárias, etc.). Estas propriedades de ligação dos calcogênios são de grande interesse científico pelas suas aplicações à química supramolecular, ao desenho de novos materiais, e neste caso, ao estudo dos complexos de inibição da catepsina B. Nos estudos de modelagem dos complexos organocalcogênio-catepsina B (e em paralelo a catepsina K) serão usadas as metodologias de docking e dinâmica molecular procurando ter uma visão mais geral dos fatores estruturais que influem no mecanismo de inibição, e desta forma, ter informações fundamentais que orientem o desenho de inibidores de maior especificidade e atividade biológica em catepsina B. (AU)



**Título:** Contribuição da metilação de DNA na carcinogênese

**Pesquisador Responsável:** Miriam Galvonas Jasiulionis

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Campus São Paulo. Escola Paulista de Medicina (EPM)

**Valor Concedido:** R\$1.713.692,28

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.633.439,93

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 7/1/2007                      **Término:** 6/30/2011

**Resumo:** Evidências recentes têm apontado para a participação de alterações epigenéticas, entre elas a metilação do DNA, na gênese de tumores. No entanto, até hoje não foi estabelecida relação causal entre esses eventos. Este projeto tem como objetivo central a determinação da contribuição da metilação do DNA na gênese do câncer. Para isso, será utilizado um modelo murino de transformação maligna de melanócitos associado a alterações na adesão celular, desenvolvido durante pós-doutoramento, que consiste não só de células não tumorigênicas e células de melanoma, mas também de linhagens celulares correspondendo a etapas intermediárias do processo carcinogênico. Esse modelo não envolve a inserção de oncogenes exógenos, nem a utilização de carcinógenos físicos ou químicos e tem a vantagem de poder ser reproduzido, o que faz dele ótimo modelo para a identificação de alterações iniciais envolvidas na gênese do melanoma, entre elas aquelas envolvendo metilação do DNA. Estudos envolvendo diferentes técnicas de análise de nível de metilação do DNA, tanto global como em sequências específicas, ensaios de transfecção, expressão e atividade de DNA metiltransferases (DNMTs), tumorigenicidade e imunoprecipitação de cromatina serão realizados, visando à determinação da relação causal e temporal entre modificações na metilação do DNA e transformação maligna, à expressão e regulação das DNMTs ao longo desse processo, à relação entre metilação do DNA aberrante e instabilidade cromossômica e ao impacto da metilação aberrante de genes específicos na aquisição do fenótipo maligno. As alterações observadas no modelo murino serão então estudadas em amostras de melanoma humano e correlacionadas com os dados clínicos dos pacientes. Este estudo poderá trazer informações sobre os mecanismos moleculares envolvidos no estabelecimento de padrões aberrantes de metilação, bem como contribuir com a identificação de alvos epigenéticos visando ao desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção de tumores. (AU)



**Título:** Complexos metálicos de platina (II), platina (IV), paládio (II), ouro (I) e ouro (III) com aminoácidos e derivados: síntese, caracterização e aplicações farmacológicas

**Pesquisador Responsável:** Pedro Paulo Corbi

**Vínculo Institucional:** Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Instituto de Química (IQ)

**Valor Concedido:** R\$265.390,93

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$239.706,30

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência:** Início: 10/1/2007 Término: 9/30/2011

**Resumo:** Complexos metálicos têm sido utilizados em medicina, no mundo todo, no tratamento de várias doenças. A idade de compostos inorgânicos e suas aplicações medicinais abrangem, por exemplo, o tratamento do câncer e da artrite, agentes antimicrobiais e inibidores enzimáticos. O conhecimento e a compreensão dos mecanismos de ação farmacológica destes compostos são fundamentais no desenvolvimento de novas drogas mais eficientes e seguras ao organismo. Atualmente, são utilizados complexos de ouro no tratamento da artrite, complexos de prata no tratamento de infecções bacterianas, e complexos de platina no tratamento do câncer. Além disso, novos complexos metálicos de paládio, rutênio e ouro têm sido pesquisados como potenciais agentes antitumorais. Neste projeto de pesquisa, são abordadas a preparação, a caracterização e a aplicação farmacológica de novos complexos metálicos de Pt(II), Pt(IV), Pd(II), Au(I) e Au(III) com aminoácidos e derivados, no tratamento de doenças como o câncer. Os complexos serão sintetizados partindo-se de soluções dos ligantes e dos sais metálicos, e caracterizados através de análises químicas e espectroscópicas. Serão realizados estudos das atividades antitumorais dos compostos sobre as células HeLa, de câncer humano. Os resultados obtidos serão comparados com aqueles descritos para a cisplatina. (AU)



**Título:** Simulação computacional em bioquímica: estrutura eletrônica de agregados polinucleares em metaloenzimas e ligação de inibidores a proteínas tirosina-fosfatases

**Pesquisador Responsável:** Guilherme Menegon Arantes

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Química (IQ)

**Valor Concedido:** R\$349.601,47

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$332.474,25

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 1/1/2008                      **Término:** 12/31/2011

**Resumo:** Simulação computacional em bioquímica é uma área de pesquisa incipiente no Brasil e, em particular, no estado de São Paulo. Este projeto visa ampliar o enfoque nesta área, desenvolvendo novos métodos e aplicando metodologias consolidadas num problema relevante. Propomos a implementação de um novo método, baseado em função de onda multiconfiguracional, que permitirá cálculos de estrutura eletrônica de compostos com muitos elétrons desemparelhados, como, por exemplo, agregados de ferro-enxofre encontrados como grupos prostéticos em metaloenzimas. Atualmente, não existe um método geral e confiável para tratar estes sistemas, portanto, o novo método permitirá a exploração de temas inéditos em bioquímica inorgânica. Ao mesmo tempo, propomos estudar os mecanismos de ligação de inibidores a proteínas tirosina fosfatases. Estas são enzimas-chaves na sinalização e regulação de processos celulares e alvos potenciais para o tratamento de doenças como câncer e diabetes. Utilizaremos métodos computacionais de perturbação estatística para estimar a energia livre de ligação de moléculas pequenas às proteínas tirosina fosfatases com objetivo de otimizar racionalmente a potência e a seletividade dos inibidores conhecidos e sugerir novos compostos líderes para o desenvolvimento de fármacos. (AU)



**Título:** Carcinogênese bucal quimicamente induzida pela 4-nitroquinolina 1-óxido em ratos: possíveis biomarcadores envolvidos em sua patogênese

**Pesquisador Responsável:** Daniel Araki Ribeiro

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Campus Baixada Santista. Instituto de Saúde e Sociedade (ISS)

**Valor Concedido:** R\$394.620,85

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$344.510,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 2/1/2008                      **Término:** 1/31/2012

**Resumo:** Enquanto tem sido claramente demonstrado o papel da genômica funcional na tumorigênese, o comportamento biológico de alguns oncogenes, padrão de invasividade, cinética do sistema de reparo de DNA e conteúdo genômico durante a progressão do câncer oral não estão totalmente estabelecidos. Assim, este projeto objetiva investigar o papel de alguns oncogenes, controle da proliferação celular, cinética de reparo de DNA e conteúdo genômico na carcinogênese bucal experimental em ratos. Para isso, serão utilizados 30 ratos Wistar que serão tratados com o agente cancerígeno 4NQO (4-nitroquinolina 1-óxido) em bebedouro na dose de 50 ppm, no qual serão sacrificados em quatro, 12 e 20 semanas pós-tratamento. Um total de 30 animais será utilizado como controle negativo. A partir daí, serão avaliadas mutações nos genes H-ras e K-ras, e expressão das proteínas p21RAS, ki-67 e alfa-SMA, pela imunistoquímica, e conteúdo genômico global e eficácia do sistema de reparo de DNA por meio do ensaio por eletroforese de células individualizadas em gel de agarose durante a progressão da carcinogênese bucal murina. (AU)



**Título:** Abordagem proteômica para a expressão protéica diferencial entre culturas primárias de ilhotas pancreáticas humanas e linhagens celulares de insulinomas humanos

**Pesquisador Responsável:** Leticia Labriola

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Pró-Reitoria de Pesquisa (PRO-PESQ)

**Valor Concedido:** R\$1.026.475,38

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$994.243,70

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 3/1/2008                      **Término:** 2/29/2012

**Resumo:** O Diabetes mellitus tipo 1 é uma patologia de incidência crescente no mundo. Com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, o transplante de ilhotas surgiu como alternativa de tratamento. Entretanto, o transplante clínico ainda está limitado pela escassez de órgãos. Portanto, um estudo mais aprofundado dos mecanismos envolvidos na proliferação, e na função diferencial das células- $\beta$  pancreáticas, permitiria identificar moléculas essenciais nestes processos e atuar decisivamente na proliferação ex-vivo destas células. Para perseguir este objetivo, seria necessário dispor de um modelo celular mais estável, atualmente inexistente. Por esse motivo, no laboratório da Profa. Dra. Mari C. Sogayar estamos terminando a caracterização de três linhagens celulares derivadas de insulinomas humanos, através de um projeto com o Hospital Angel H. Roffo de Buenos Aires. O presente trabalho destina-se a estudar, os perfis proteicos de ilhotas pancreáticas humanas e de insulinomas humanos, utilizando da técnica de eletroforese bidimensional, acoplada à espectrometria de massa. O desenvolvimento deste projeto gerará informações importantes para permitir aprimorar a quantidade e a qualidade das células disponíveis para o transplante de ilhotas pancreáticas, assim como o desenvolvimento de ferramentas para fornecer outros métodos de detecção e ou tratamento deste tipo de tumor. (AU)



**Título:** Cryptococcus neoformans: estudos da via de transdução de sinal que controla o crescimento a 37 graus empregando ferramentas de biologia molecular, e caracterização epidemiológica molecular e enzimática

**Pesquisador Responsável:** Marcelo Afonso Vallim

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Campus Diadema. Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF)

**Valor Concedido:** R\$1.024.200,14

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$970.988,28

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 5/1/2008

**Término:** 4/30/2013

**Resumo:** O fungo dimórfico *Cryptococcus neoformans* é um patógeno oportunista de pacientes imunocomprometidos pela Aids, transplantes e sob o tratamento contra o câncer. Dentro da espécie *C. neoformans*, existem três variedades: *neoformans*, *grubii* e *gattii*. E cinco sorotipos: A (var. *grubii*), D e AD para *C. neoformans*, e B e C para *C. neoformans* var. *gattii*. A distribuição de *Cryptococcus neoformans* vars. *neoformans* e *grubii* é mundial, enquanto *C. neoformans* var. *gattii* é encontrada em regiões tropicais e subtropicais. O sorotipo A é prevalente tanto em isolados clínicos como ambientais. *C. neoformans* é um fungo heterotálico possuindo dois mating-types: Mat e Mata. As células do mating-type Mat são mais virulentas em modelo animal e, também, são prevalentes tanto no ambiente como em isolados clínicos. O fato de *C. neoformans* causar doenças em pacientes imunocomprometidos leva à necessidade de tratamento para o resto da vida do paciente com antifúngicos do tipo azoles. Entretanto, linhagens do fungo, as quais adquiriram resistência contra o tratamento, são isoladas em pacientes. Assim, torna-se essencial pesquisar alternativas de tratamentos. Para tal, é indispensável que se conheça a biologia do fungo para que novos alvos para a ação de drogas sejam identificados. A biologia de *C. neoformans* tem sido estudada extensivamente e vários fenótipos que se relacionam com virulência foram identificados. Dentre eles, destaca-se a caracterização de uma via de transdução de sinal que permite que este fungo cresça à temperatura fisiológica de mamíferos (37° C), a qual é controlada pela proteína *ras1*. Poucos elementos que compõem esta via de transdução de sinal foram identificados. Nesse sentido, um projeto de supressão por múltipla cópia empregando uma biblioteca genômica feita em um plasmídeo telomérico levou ao isolamento do gene que codifica a proteína *rac1*. Superexpressão dessa proteína resgata a capacidade do mutante *ras1* de *C. neoformans* de crescer a 37°C. A técnica de supressão por múltipla cópia usando este banco apresenta algumas desvantagens. Portanto, a proposta de trabalho, apresentada aqui, visa utilizar a técnica de mutação por inativação insercional para descobrir genes envolvidos no crescimento a alta temperatura em *C. neoformans* que possam ser empregados com alvo de drogas em novas terapias contra esse fungo. Outro aspecto importante a ser considerado relacionado à criptococose é a sua epidemiologia. A epidemiologia de isolados clínicos e ambientais no Brasil é alvo de estudos de

caracterização molecular, mas dedica-se apenas a estabelecer a relação entre esses isolados. Portanto, um detalhamento epidemiológico associando marcadores moleculares (por exemplo, PCR-RFLP, RFLP e RAPD), marcadores enzimáticos (por exemplo, produção de fosfolipase B) e estudos da severidade da doença (criptococose) que esses isolados causam em pacientes ainda não foi realizado. Outra proposta de trabalho é desenvolver ferramentas que permitam não só caracterizar os isolados, mas também agrupá-los em famílias geográficas que causam doenças com severidades distintas em pacientes submetidos a transplante renal na Unidade de Transplante de Rins da Unifesp. (AU)



**Título:** Avaliação de parâmetros e produção de materiais de referência de sangue, tecido muscular e vísceras de peixe para controle ecotoxicológico

**Pesquisador Responsável:** Cassiana Seimi Nomura

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Química (IQ)

**Valor Concedido:** R\$909.848,33

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$874.342,87

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência:** Início: 5/1/2008 Término: 4/30/2012

**Resumo:** Organismos marinhos, como os peixes, vêm sendo intensamente utilizados como bioindicadores de contaminação para a avaliação de risco ecológico. Elementos potencialmente cancerígenos como As, Cd, Hg e Pb nesse tipo de amostra são utilizados como biomarcadores, fornecendo importantes informações na avaliação do risco à saúde humana. Esse tipo de análise pode ser feito por meio do uso de diversas técnicas espectroanalíticas e eletroanalíticas. Embora muitas das análises sejam realizadas com frequência, a emissão de resultados incorretos não é incomum e isso se deve principalmente à complexidade da matriz e à grande variedade de materiais que são rotineiramente analisados. Isso se torna ainda mais evidente, quando se trata de análises de elementos em concentrações baixas que requerem técnicas de elevada sensibilidade. Uma forma de garantir a qualidade dos resultados analíticos nessas condições é utilizar materiais de referência para construir a curva analítica de calibração do instrumento e, principalmente, para avaliar a exatidão do método proposto. Nesse contexto, o presente projeto de pesquisa visa avaliar parâmetros na produção de material de referência de tecido muscular e vísceras de peixe contendo baixas concentrações de As, Cd, Cu, Hg e Pb. Os principais fatores avaliados serão a distribuição do tamanho das partículas, a estabilidade do material, a homogeneidade, a massa mínima apropriada e a sua relação com a precisão e a exatidão dos resultados analíticos. As técnicas que serão utilizadas para esses estudos são a amostragem direta de sólidos em espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (SS GFAAS), a espectrometria de emissão óptica com plasma induzido por laser (LIBS) e a análise por ativação neutrônica instrumental (INAA). O projeto contará com a colaboração de pesquisadores de diversas instituições, a saber: IQ/USP, CENA/USP, CETESB, EMBRAPA/São Carlos e DQ/UFSCar. (AU)



**Título:** Da dor aguda à crônica: um modelo comportamental e eletrofisiológico

**Pesquisador Responsável:** Marucia Chacur

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)

**Valor Concedido:** R\$1.077.993,25

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.037.492,50

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 5/1/2008                      **Término:** 4/30/2012

**Resumo:** Nos últimos anos, meus estudos foram focados na área de dor, avaliando diferentes modelos experimentais de dor aguda, dor neuropática e por fim dor muscular. A busca por mecanismos moduladores destes tipos de dores vem sendo um alvo de grande estudo nos últimos anos, uma vez que a dor crônica é de difícil tratamento. A dor neuropática é ocasionada pela lesão e/ou compressão de nervos, sendo um dos sintomas, o desenvolvimento de alodinia e hiperalgesia. A alodinia é um fenômeno doloroso onde é relatada dor a partir de um estímulo táctil, ou seja, não doloroso, enquanto que hiperalgesia é decorrente da dor exacerbada em resposta a estímulos lesivo-nocivos. No passado, acreditava-se que a dor lombar tinha origem nas facetas articulares, no prolapso do disco vertebral ou nos núcleos pulposos. Atualmente, a dor muscular tem sido associada como possível causa da dor lombar. Diversos estudos têm sido realizados lesionando o músculo gastrocnêmio e o nervo ciático como modelo experimental em diferentes animais para melhor entendimento deste tipo de dor, uma vez que, a dor crônica é extremamente frequente em pacientes com dor lombar. Além disso, a importância das células gliais e dos mediadores por elas liberados, na medula espinhal, têm sido amplamente evidenciada em diversos processos nociceptivos. O nosso objetivo é observar possíveis alterações das células gliais (astrócitos e microglia), fator de necrose tumoral e óxido nítrico, correlacionando com modelos comportamentais nociceptivos após lesão aguda e crônica do músculo gastrocnêmio e nervo ciático, respectivamente. Ainda, estudar a atividade elétrica dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal após tais lesões. A atividade elétrica dos neurônios do corno dorsal de ratos será avaliada por meio de ensaios de eletrofisiologia, in vivo, após inflamação aguda e crônica e a participação dos mediadores serão avaliados pela administração de bloqueadores ou inibidores farmacológicos para cada tipo de mediador. Tais investigações poderão ser uma abordagem totalmente inovadora para tentar entender porque, como e quais são os neurônios e mediadores envolvidos nestes modelos de dor aguda e crônica. Assim, os dados obtidos neste projeto poderão elucidar os mecanismos envolvidos na dor músculo-esquelética e neuropática, as quais são de difíceis tratamentos e de grande relevância clínica. (AU)



**Título:** Estresse oxidativo, apoptose e sinalização celular em células alveolares do tipo II: um modelo para estudos sobre os efeitos biológicos da poluição atmosférica

**Pesquisador Responsável:** Helotonio Carvalho

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Campus Diadema. Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF)

**Valor Concedido:** R\$783.154,96

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$713.285,76

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 6/1/2008                      **Término:** 5/31/2013

**Resumo:** A poluição atmosférica é um grave problema das grandes metrópoles, sendo responsável por um grande número de infecções respiratórias, pelo agravamento de condições alérgicas e de doenças cardiovasculares, além de estar associada ao câncer de pulmão. Apesar de o Proconve ter estabelecido medidas para a redução dos níveis de emissões de veículos novos, que contribuíram para baixar consideravelmente as emissões, o tamanho da frota em cidades como São Paulo ainda é responsável por altos níveis de poluição. Uma fração considerável dos poluentes atmosféricos, incluindo material particulado, é capaz de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs) quando inalados. Essas espécies altamente reativas podem causar danos ao DNA, proteínas e membranas celulares, e culminar na morte da célula, que pode se manifestar na forma de apoptose. A proteína p53 possui um papel central no controle de vários processos celulares, incluindo apoptose. A importância de p53 no controle das várias funções celulares é atestada pelo fato de mutações em p53 serem encontradas em aproximadamente metade dos casos de câncer. O propósito deste projeto é estudar o processo de apoptose desencadeado por material particulado e por estresse oxidativo em células alveolares do tipo II humanas (A549), a fim de determinar o papel da proteína p53 e de proteínas controladas por p53 com importante papel em apoptose como Bax, Puma, Noxa, FasR, DR5, FDXR, PIG3 e PIG8. Esses estudos serão realizados utilizando as técnicas de Western blot e PCR em tempo real. Os resultados obtidos poderão nortear tratamentos futuros para distúrbios cardiorrespiratórios causados por poluição atmosférica. (AU)



**Título:** Potencial antileucêmico e mecanismos de ação de compostos bioativos em células primárias de leucemia mielóide aguda

**Pesquisador Responsável:** Giselle Zenker Justo

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Campus São Paulo. Escola Paulista de Medicina (EPM)

**Valor Concedido:** R\$1.044.331,83

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$987.961,72

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 7/1/2008                      **Término:** 6/30/2013

**Resumo:** O presente projeto propõe o estudo dos efeitos da violaceína, um derivado indólico isolado da *Chromobacterium violaceum*, sobre células primárias de leucemia mielóide aguda (LMA) e a investigação dos mecanismos moleculares de ação associados à sobrevivência e morte celular, incluindo a análise de populações isoladas de células-tronco/progenitoras em sistemas de co-cultura com estroma. A esse respeito, em estudo piloto a violaceína demonstrou significativa inibição da formação de L-CAFCs em culturas de longa duração de células CD34+ isoladas de pacientes com LMA e células estromais MS5, assegurando a viabilidade e importância desta proposta. Além disso, a partir de resultados recentes obtidos em linhagens celulares depreende-se que um melhor conhecimento da atividade violaceína em sistemas capazes de mimetizar a inter-relação entre as células leucêmicas e o microambiente tumoral é fundamental. Neste sentido, sistemas de co-cultura de células MS5 e células de linhagens mielóides humanas serão empregados para a elucidação da atividade da violaceína sobre as vias de sinalização disparadas pela interação célula-matriz extracelular e seus efeitos sobre citoesqueleto, complementando os estudos em células primárias e contribuindo na melhor compreensão do papel do microambiente tumoral, em particular de vias de sinalização mediadas pela Wnt e ILK, na leucemogênese. Além do aspecto inovador do projeto sob o âmbito técnico, abrindo novas perspectivas de aplicações e avanços em caráter interdisciplinar, o enfoque bioquímico/molecular poderá validar não só o potencial farmacológico da violaceína, mas também das outras substâncias bioativas a respeito da predição dos efeitos colaterais e da terapia personalizada. (AU)



**Título:** Nanocristais magnéticos coloidais: obtenção de nanoesferas, nanofios e nanobastões auto-organizados e funcionalizados com macromoléculas para aplicação em gravação magnética avançada, biotecnologia e biomedicina

**Pesquisador Responsável:** Laudemir Carlos Varanda

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Química de São Carlos (IQSC)

**Valor Concedido:** R\$1.110.451,39

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.070.254,54

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 8/1/2008                      **Término:** 9/30/2012

**Resumo:** O destaque alcançado pela 'nanociência' e sua utilização racional na preparação de novos materiais tecnológicos nos últimos anos é devido, em grande parte, ao progresso da química e da física na obtenção de materiais em escala nanométrica, assim como, de esforços multidisciplinar envolvendo outras áreas do conhecimento como a bioquímica, biologia molecular e medicina. Nesse contexto, nanopartículas magnéticas vêm merecendo muita atenção por se inserirem em áreas estratégicas de alta tecnologia como na biomedicina e em armazenagem de informações. Aliar os avanços da nanotecnologia a área da saúde pode resultar em melhoria significativa, destacando-se a obtenção de nanobiossensores magnéticos, os quais podem ser aplicados em análise, segurança e controle de alimentos, detecção de analitos específicos, controle ambiental e aplicações biomédicas, nessa última, ressaltando aplicações em rastreamento e mapeamento de áreas do corpo humano através de imagem por ressonância magnética, liberação controlada de drogas em áreas específicas do corpo humano, tratamento de câncer através de hipertermia, radioterapia, separação de células e reparo de tecidos. Adicionalmente, é crescente o interesse por nanopartículas magnéticas que apresentam elevada anisotropia magnetocristalina para aplicações em sistema de armazenagem de informações de ultra-alta densidade, esperando-se atingir valores de algumas dezenas de terabits por polegada quadrada. Diante da relevância e atualidade do tema destacadas no projeto de pesquisa um dos objetivos centrais do mesmo, reside na implementação e consolidação de uma linha de pesquisa em colóides magnéticos junto ao departamento de Físico-Química do Instituto de Química de São Carlos-USP fruto da recente contratação do proponente, o qual recebeu uma área de 40 m<sup>2</sup> para a montagem do laboratório. Desta forma, neste projeto de pesquisa pretende-se desenvolver novas metodologias para a obtenção de nanopartículas magnéticas metálicas e na forma de óxidos em sistemas monodispersos com adequação de tamanho, forma (nanoesferas, nanofios e nanobastões), propriedades magnéticas e funcionalização de superfície para aplicação gravação magnética, biotecnologia e biomedicina. Para gravação, espera-se obter nanoestruturas auto-organizadas em duas e três dimensões com materiais de elevada anisotropia magnetocristalina utilizando nanofios e nanobastões metálicos, com os quais se espera promover a redução de acoplamentos

magnéticos prejudiciais a aplicação em gravação magnética perpendicular em sistemas de ultra-alta densidade de gravação. Para aplicação em biomedicina, as nanopartículas com tamanho e propriedades magnéticas adequadas serão funcionalizadas com macromoléculas naturais e sintéticas visando promover a biocompatibilidade em diferentes sistemas. Adicionalmente, os modificadores de superfícies podem ser total ou parcialmente mudados utilizando procedimentos sintéticos a fim de introduzir um grupo específico e promover diferentes interações moleculares e aplicações tais como entregadores de drogas, sensores biosseletivos para análise de imagem por ressonância, hipertermia, entre outras. Ressalta-se que o tema do projeto está inserido em áreas estratégicas e de fronteira em tecnologia no mundo. Assim, são fortemente esperados resultados inovadores e expressivos, os quais seriam utilizados na geração de patentes nacionais ou internacionais, além da formação de recursos humanos qualificados para atuarem em temas centrais da nanotecnologia, contribuindo para o desenvolvimento da geração de tecnologia nacional. (AU)



**Título:** Estudo das quinases dependentes de ciclinas humanas envolvidas na regulação transcricional

**Pesquisador Responsável:** Fernanda Canduri

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Química de São Carlos (IQSC)

**Valor Concedido:** R\$1.299.946,37

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.255.743,25

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 9/1/2008                      **Término:** 8/31/2012

**Resumo:** Quinases dependentes de ciclinas (CDKs) compreendem uma família de proteínas que podem ser subdivididas em dois grupos funcionais majoritários baseados na sua função no ciclo celular e/ou controle transcricional. Já foram identificadas 13 CDKs humanas (CDK1-CDK13). A CDK2 é o membro melhor caracterizado, funcional e estruturalmente. As CDKs 7, 8, 9, 10 e 11 são importantes reguladores transcricionais. O fator geral de transcrição TFIID contém a CDK7-ciclina H e o complexo de proteínas associadas aos hormônios da tireoide contém a CDK8-ciclina C. A CDK9-ciclina T1 pertence ao fator de alongamento da transcrição P-TEFb, conhecidos por fosforilar o CTD da subunidade maior da RNAP II, tão bem quanto os passos subsequentes da expressão gênica. Os complexos da CDK10 se associam com o fator de transcrição Ets2, e a CDK11 associa-se com a CK2, e está envolvida com "splicing" de RNA, além de ser um regulador transcricional. A CDK9 foi recentemente clonada e expressa em E. coli, mas há poucos estudos funcionais e estruturais relacionados a ela. As referidas CDKs serão clonadas, expressas e purificadas seguindo o protocolo estabelecido para a CDK9, e de posse dessas proteínas, estudos estruturais e funcionais serão realizados. Estas proteínas serão bioquimicamente caracterizadas e ensaios da atividade enzimática na presença de inibidores serão realizados. Serão realizados ainda estudos das estruturas secundárias por técnicas de dicroísmo circular e das estruturas terciárias, pela cristalização das referidas CDKs, e conseqüente, a resolução das estruturas. O estudo das CDKs envolvidas na regulação transcricional irá contribuir para o entendimento da relação estrutura-função destas CDKs, e sua relação com oncogenes e supressores de tumor. O estudo estrutural irá contribuir para o desenvolvimento de inibidores químicos de baixo peso molecular que possa inibir especificamente estas CDKs. (AU)



**Título:** Estudo da reconstituição hematopoética em camundongos irradiados após infusão de células-tronco imaturas da polpa de dente humana

**Pesquisador Responsável:** Carlos Magno da Costa Maranduba

**Vínculo Institucional:** Secretaria da Saúde (São Paulo - Estado). Instituto Butantan

**Valor Concedido:** R\$682.847,65

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$653.813,18

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência:** Início: 12/1/2008                      Término: 7/4/2010

**Resumo:** A maioria das células dentro do sistema hematopoético são células maduras (diferenciadas), têm um restrito período de vida e precisam ser substituídas a partir de seus progenitores. O sistema hematopoético é derivado de Células Tronco Hematopoéticas e estas têm capacidade de proliferação e diferenciação, dando origem a todas as linhagens mieloide e linfóide. De uma maneira geral, as células tronco apresentam a capacidade de autorrenovação e são capazes de enxertar órgãos receptores por longo período após o transplante. A ampla utilização do Transplante de Células Hematopoéticas no tratamento das doenças hematológicas, onco-hematológicas e imunológicas é resultante de mais de um século de pesquisas e as células hematopoéticas podem ser obtidas a partir da própria medula óssea, a partir do sangue periférico ou de um cordão umbilical. Estudos com camundongos NOD/SCID têm mostrado que o modelo de xenotransplante pode ser eficiente para avaliar o potencial de transplante de células tronco hematopoéticas isoladas da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical. Em função dos dados obtidos durante o desenvolvimento do projeto de pós-doutorado, sendo a via intravenosa a melhor via de inoculação para as Células Tronco Imaturas da Polpa de Dente humana e que ela foi capaz de se alojar na medula óssea de camundongos, pretendemos neste projeto verificar se elas são capazes de originar linhagens hematopoéticas em camundongos Balb/C irradiados. As CTIPDs serão transformadas geneticamente com o gene GFP, o que vai permitir a sua identificação nos tecidos de camundongos. Ainda, usaremos o anticorpo policlinal Anti-CTIPD obtidos no pós-doutoramento para análise dos tecidos. (AU)



**Título:** Caracterização celular e das vias de sinalização do receptor de membrana GPR30 e sua participação nos efeitos neuroprotetores desencadeados pelo estrogênio no sistema nervoso central

**Pesquisador Responsável:** Carolina Demarchi Munhoz

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)

**Valor Concedido:** R\$1.070.228,49

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.051.728,75

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 3/1/2009

**Término:** 2/28/2013

**Resumo:** O estrógeno (E2), hormônio sexual feminino, tem diversas funções no encéfalo e modula processos importantes como homeostase, plasticidade/cognição e neuroproteção. Enquanto muitas dessas ações são mediadas pela via genômica clássica que envolve a ativação dos receptores nucleares ER e transcrição gênica, uma emergente literatura tem focado as ações rápidas e não-genômicas desse hormônio, o GPR30, um receptor de membrana associado à proteína G e expresso em várias regiões do sistema nervoso central (SNC), dentre elas o córtex e hipocampo, é apontado como o mediador dos efeitos não-genômicos do E2 em várias linhagens de células tumorais; porém, pouco se sabe sobre a fisiologia e farmacologia do GPR30 ou sua função em processos patológicos do SNC. Este projeto tem como objetivos: 1) caracterizar o receptor GPR30 em células primárias de córtex de ratos e identificar as vias intracelulares ativadas por esse receptor; 2) caracterizar a relação entre GPR30 e ER nos efeitos desencadeados pelo E2 e 3) avaliar os efeitos do GPR30 e sua relação com os ER na neuroproteção exercida pelo E2 em diferentes modelos de morte neuronal in vitro e in vivo. Descobrir como o E2 desencadeia seus sinais no SNC é essencial para se entender como esse hormônio exerce seus efeitos, principalmente os associados à neuroproteção. Ainda, as manipulações endocrinológicas estão entre as terapias mais efetivas e menos tóxicas atualmente disponíveis para o tratamento de doenças como câncer, cardiopatias e insultos neurológicos. Este projeto traz uma nova linha de pesquisa e inovação tecnológica com a implantação de métodos de biologia molecular, incluindo RNA de Interferência e manipulação da expressão de proteínas através de vetores vitais (Terapia Gênica), no Departamento de Farmacologia do ICB-USP, colaborando para seu ajuste à perspectiva de inovação e introdução de novos fármacos, condizente com a política de desenvolvimento tecnológico de fomento à pesquisa em âmbito nacional. (AU)



**Título:** Síntese de novos fotossensibilizadores com potencial aplicação em terapia fotodinâmica

**Pesquisador Responsável:** Kleber Thiago de Oliveira

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR). Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia (CCET)

**Valor Concedido:** R\$870.118,24

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$849.057,20

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 6/1/2009                      **Término:** 5/31/2013

**Resumo:** A terapia fotodinâmica (TFD) tem ocupado um lugar de destaque dentre as terapias não invasivas desenvolvidas nos últimos anos. Baseada na combinação entre um fotossensibilizador e luz em comprimentos de onda adequados, a TFD tem possibilitado a cura de diversas doenças, principalmente alguns tipos de câncer. Sendo assim, neste projeto são propostas algumas sínteses de novos fotossensibilizadores visando contribuir para possíveis evoluções de compostos que sejam cada vez mais adequados ao uso em TFD. Em uma das frentes deste trabalho são propostas as sínteses de algumas clorinas via reação de Diels-Alder partindo da protoporfirina IX dimetil éster e anidrido maleico. Aos adutos obtidos, deverá ser ligado um grupo espaçador (etililenoglicol) seguido de ácido 5-aminolevulínico (ALA), dentre outros substituintes sulfonados como derivados de sultona e taurina; neste caso alguns modelos sintéticos já foram preparados com êxito. Na outra parte, são propostas sínteses totais de novas ftalocianinas ligadas à ALA dentre outros grupos hidrofílicos (ácido ascórbico e açúcares) com o objetivo de obter compostos devidamente funcionalizados para uma melhor solubilidade e menor agregação destes compostos. Em ambas as sínteses (clorinas e ftalocianinas), espera-se obter um aumento das características apropriadas de um bom fotossensibilizador, destacando-se a possibilidade de se preparar compostos do tipo fotossensibilizador-ALA e também o surgimento de efeito sinérgico entre o fotossensibilizador e o ALA quando empregados em TFD. Este projeto, desenvolvendo novos macrociclos e desenvolvendo metodologias sintéticas, constituiria um grande esforço para a consolidação de um grupo de síntese de macrociclos porfirínicos e ftalocianínicos. Daria suporte e teria a colaboração de docentes e pesquisadores do departamento de química da FFCLRP-USP e de outras instituições onde estejam sendo desenvolvidas pesquisas relacionadas à TFD. (AU)



**Título:** Identificação de novos marcadores moleculares da retina angiogênica e desenho racional de novos agentes terapêuticos para doenças oculares com um componente vascular

**Pesquisador Responsável:** Ricardo Jose Giordano

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Química (IQ)

**Valor Concedido:** R\$2.811.390,37

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.645.522,60

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 6/1/2009

**Término:** 5/31/2014

**Resumo:** Apesar do ceticismo inicial e quase unânime da comunidade científica com a ideia apresentada por Judah Folkman, de que terapias antiangiogênicas se tornariam uma forma efetiva para o tratamento do câncer, hoje, este conceito é amplamente aceito e forma a base não apenas para a terapia de tumores, mas também, de número cada vez maior de doenças não neoplásicas, às quais Folkman cunhou o termo 'doenças dependentes de angiogênese'. Atualmente, terapias antiangiogênicas dirigidas contra o fator molecular central deste processo, o VEGF, são úteis, mas não ideais, devido aos efeitos colaterais e sua eficácia relativa. Neste projeto, propomos desenvolver uma nova geração de agentes antiangiogênicos, utilizando metodologia que dominamos e que já rendeu agentes inibidores desse processo. Os objetivos do projeto são: 1) descobrir e desenvolver novos compostos peptidomiméticos, tendo como alvo VEGF e seus receptores; 2) descobrir novos alvos terapêuticos para doenças da retina com um componente angiogênico e 3) desenvolver novos agentes para o controle terapêutico de doenças da retina com um componente angiogênico. Estes novos agentes seriam seletivos para vasos patológicos, inibindo seu crescimento ou destruindo-os, sem afetar os vasos sanguíneos normais. Nosso objetivo maior é o de entender e inibir a angiogênese patológica utilizando modelos experimentais na retina de camundongos, com a expectativa de que esses resultados sejam extrapolados rapidamente para o tratamento de doenças que causam a cegueira em humanos. A relevância deste estudo, portanto, é a de buscar alternativas terapêuticas, seguras e eficazes, contra doenças que mais causam a perda de visão: a retinopatia da prematuridade, a degeneração macular relacionada à idade, e a retinopatia diabética. (AU)



**Título:** Participação da via Wnt/beta-catenina na diferenciação e auto-renovação de células B-1

**Pesquisador Responsável:** Ana Flavia Popi

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Campus São Paulo. Escola Paulista de Medicina (EPM)

**Valor Concedido:** R\$809.010,80

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$766.916,68

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 7/1/2009                      **Término:** 6/30/2014

**Resumo:** A elucidação de mecanismos que determinam o comprometimento de linhagem é importante não apenas para o entendimento da diferenciação celular, assim como para esclarecimento de mecanismos envolvidos em transformações neoplásicas. Descrevemos pela primeira vez a expressão simultânea de genes linfoides e mieloides por células B-1. Porém, após a diferenciação in vitro destas células em fagócitos, genes específicos para linhagem linfóide são silenciados, enquanto a expressão de genes relacionados à linhagem mielóide é mantida (Popi ET AL, in press). A ancestralidade deste fagócito foi relacionada a linfócitos B-1 devido à manutenção de rearranjo dos genes de imunoglobina típico nestes fagócitos. Sendo assim, a promiscuidade de expressão gênica por células B-1 é modelo para estudo de possíveis fatores que induzem alterações de cromatina e consequentemente regulam a expressão de genes durante a diferenciação de células hematopoiéticas. Recentes estudos têm demonstrado o papel da transdução de sinal via Wnt/beta catenina em vários estágios de desenvolvimento de linfócitos e auto renovação de células tronco hematopoiéticas. Ainda, a desregulação desta via pode ser um mecanismo para desenvolvimento de leucemias. Portanto, o objetivo do presente projeto é investigar o envolvimento da via Wnt/b-catenina na permissividade da coexistência dos programas linfóide e mielóide em células B-1, assim como na sua capacidade de auto-renovação. Possivelmente a elucidação deste fenômeno permitirá o avanço nos conhecimentos sobre a relação de células B-1 com leucemia linfócita crônica. (AU)



**Título:** Papel de GTPases da família Rho e de tirosina fosfatases duais no reparo de danos no DNA

**Pesquisador Responsável:** Fábio Luis Forti

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Química (IQ)

**Valor Concedido:** R\$1.545.150,01

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.453.152,66

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 8/1/2009

**Término:** 9/30/2014

**Resumo:** Nos últimos 5 anos descrevemos mecanismos moleculares anti-proliferativos de ACTH, AVP e FGF2 em células tumorais de camundongo transformadas com o oncogene Ras mostrando uma dependência direta da atividade da GTPase RhoA com um efeito pró-senescência disparado por estes agentes. Recentemente, levantamos dados mostrando que a tirosina fosfatase dual DUSP3/VHR é altamente expressa ao longo do ciclo celular de células tumorais humanas e apresenta funções nucleares desconhecidas em focos de reparo de DNA induzidos por radiação ionizante. Após irradiação das células com raios gama e luz UVC detectamos a co-localização de VHR com pH2AX, pATF2, pJNK e com Mre11, integrante do complexo MRN de reparo de DNA. O paralelismo destes dados (alguns já publicados) e seu cruzamento com a literatura atual nos leva a este projeto, que propõe respostas para as seguintes hipóteses: 1) que VHR e as GTPases RhoA/Rac1/Cdc42 estão envolvidos na manutenção da instabilidade genômica promovida por agentes genotóxicos (radiação) causadores de senescência ou apoptose; 2) que existem mecanismos moleculares precisos e pouco conhecidos, envolvendo física e quimicamente estas enzimas, após lesão celular causada pela radiação para que haja o acionamento de maquinarias de reparo do DNA. Esta investigação será conduzida em duas linhagens celulares humanas transformadas (HeLa e MeWo) submetidas a radiações ionizantes gama e UVC e a abordagem experimental incluirá técnicas de microscopia de fluorescência, bioquímicas, proteômica, bioinformática, biologia molecular e celular. Pretende-se assim, mostrar que citoesqueleto e tirosina fosfatases também são componentes da complexa rede funcional por trás da difícil manutenção genômica. (AU)



**Título:** Caracterização de ORFs de função desconhecida envolvidas na resposta antioxidante em *Saccharomyces cerevisiae*

**Pesquisador Responsável:** Gisele Monteiro

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF)

**Valor Concedido:** R\$1.487.667,38

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.411.352,86

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 8/1/2009                      **Término:** 7/31/2014

**Resumo:** Aproximadamente 800 genomas foram seqüenciados e apenas 40% das seqüências obtidas são anotadas como genes de função conhecida. *Saccharomyces cerevisiae* é um dos organismos modelo mais bem estudado, no entanto aproximadamente 20% das ORFs ("open reading frames") possuem estrutura não determinada e função molecular desconhecida. Diante desse quadro, o presente projeto se propõe a caracterizar algumas dessas ORFs, as quais estejam envolvidas na resposta antioxidante. O projeto é relevante na área de estudos da regulação celular redox, pois investiga novas vias e mediadores para o processo. A todo instante estamos expostos às espécies reativas de oxigênio, subprodutos da respiração celular. Além disso, radiações UV, poluição e vários outros fatores ambientais promovem a formação de espécies pró-oxidantes, que em excesso, levam ao estado de estresse oxidativo. O estresse oxidativo é conhecido por resultar em danos em biomoléculas como DNA, proteínas e lipídeos. Para defender as células contra esses danos possuímos um complexo sistema antioxidante, sendo vários de seus componentes com função biológica pouco compreendida. Em poucos anos muito tem sido descoberto sobre diversas propriedades de enzimas e moléculas de baixo peso molecular como antioxidantes. A descrição da sulfirredoxina quebrou um paradigma a respeito de estados superoxidados de cisteínas protéicas, sendo um exemplo de enzima de reparo de proteínas, assim como a metionina sulfóxido redutase (descrita na década de 80). A vitamina C passou de agente neutralizante de espécies oxidantes para o status de dupla ação: atuando também na prevenção de formação dos radicais livres, já que regenera enzimas antioxidantes responsáveis por neutralizar os pró-oxidantes (como peróxidos - Monteiro et al., PNAS, 2007). Os pró-oxidantes, por sua vez, têm tido papel cada vez mais importante na compreensão da biologia celular como moléculas sinalizadoras, sendo o exemplo mais clássico o óxido nítrico. A descoberta das vias de sinalização mediadas por esse radical livre (também descritas na década de 80) levou a descoberta de novos medicamentos e significativa melhora na qualidade de vida de muitas pessoas. Esses são exemplos do quanto ainda precisamos estudar os mecanismos redox, pois importantes mediadores desse processo ainda estão sendo descobertos. Após mais de 10 anos do término do sequenciamento do genoma da *Saccharomyces cerevisiae*, cerca de 1200 possíveis proteínas não estão caracterizadas. Através de nossos estudos poderemos descobrir novos caminhos metabólicos, novos mediadores tão importantes quanto o óxido

nítrico e quem sabe, trazer vários benefícios e conhecimento a respeito da biologia celular através de suas caracterizações. O projeto abre também a possibilidade de diversas colaborações; a coleção de leveduras separadas para esse projeto permite a análise de outros fenótipos que envolvam mecanismos básicos de biologia celular, de interesse de qualquer grupo de pesquisa. Usaremos ensaios de viabilidades com uma coleção de mutantes para as ORFs de levedura, ensaios de complementação e estudos individuais da expressão gênica para determinar a função biológica. Usaremos clonagem, expressão heteróloga e purificação das proteínas alvo para testes de atividade e estudos estruturais comparativos das mesmas com a finalidade de compreender a função molecular e bioquímica. A resposta antioxidante está relacionada com vários processos patológicos humanos como doenças neurodegenerativas, envelhecimento, câncer, processos inflamatórios, isquemia-reperfusão, dentre outros. Além disso, a compreensão do metabolismo e da fisiologia dessa levedura pode ter implicações diretas em diversas áreas biotecnológicas já que *S. cerevisiae* é amplamente utilizada nos processos fermentativos (produção de etanol, vinhos, cerveja, pães) e em produção heteróloga de proteínas de interesse industrial e comercial. (AU)



**Título:** Estudo da função das peroxirredoxinas I e IV em células de mieloma múltiplo: avaliação de seu potencial como alvos terapêuticos

**Pesquisador Responsável:** Ana Paula Dias Demasi

**Vínculo Institucional:** Sociedade Regional de Ensino e Saúde Ltda. Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC). Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic

**Valor Concedido:** R\$1.902.841,24

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.822.794,53

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 12/1/2009                      **Término:** 11/30/2014

**Resumo:** Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia sanguínea incurável que ocorre na medula óssea, caracterizada pela expansão clonal de plasmócitos, em geral acompanhada por produção persistente de um único tipo de imunoglobulina. Esta produção sobrecarrega a maquinaria de processamento do retículo endoplasmático, gerando acúmulo de proteínas malformadas e aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS). Sistemas celulares de defesa específicos para estas formas de estresse têm sido explorados como alvos terapêuticos para o MM. Peroxirredoxina (Prx) I é altamente expressa em células de MM. Esta proteína pertence a uma família de enzimas abundantes, coletivamente chamadas de Prxs, que podem atuar na eliminação de ROS ou ainda como chaperonas moleculares. Prx I, localizada no citoplasma, é a isoforma mais abundante, enquanto que Prx IV distribui-se no retículo endoplasmático. Pretendemos avaliar a participação das Prxs I e IV na proteção das células de MM contra diferentes tipos de estresse, estudando: a) sua expressão em plasmócitos isolados de pacientes acometidos pela doença e possível correlação com fatores prognósticos; b) seu estado de oligomerização; c) efeito do silenciamento dos seus genes em parâmetros relacionados à viabilidade celular, homeostase redox, estresse do retículo endoplasmático, produção e secreção de imunoglobulinas; d) efeito, nestes mesmos parâmetros, do silenciamento dos seus genes associado à exposição a drogas que estimulem estresse oxidativo ou a inibidores de proteassoma. Este projeto contribuirá para melhor compreensão dos mecanismos de defesa das células de MM e para a identificação de possíveis alvos terapêuticos. (AU)



**Título:** Triagem em larga escala de produtos de origem natural com atividade antitumoral em cultura de células de mamífero

**Pesquisador Responsável:** Márcia Regina Cominetti

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

**Valor Concedido:** R\$1.086.964,38

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.038.302,88

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 1/1/2010 **Término:** 12/31/2013

**Resumo:** Este projeto tem como objetivo realizar uma triagem em larga escala de compostos de origem natural com atividade antitumoral sobre células de mamífero, com o intuito de estabelecer novas moléculas que possam servir de modelo para o desenho de fármacos com potencial atividade contra a progressão tumoral e formação de metástases. Inicialmente, os testes serão realizados com amostras provenientes do Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Química, da Universidade Federal de São Carlos (LPN - DQ - UFSCar). Em um segundo momento, amostras provenientes dos diferentes laboratórios integrantes da Rede Biota de Bioprospecção e Bioensaios serão testados quanto sua atividade antitumoral, nos diferentes ensaios já mencionados acima. Os compostos serão testados por comparação em linhagens celulares tumorais e normais, quanto seus efeitos sobre citotoxicidade, proliferação e adesão celular, indução de apoptose (morte celular programada), inibição de invasão e migração celular e por fim, sobre seus efeitos na inibição da angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos). A maioria dos ensaios será realizada de acordo com a metodologia desenvolvida pelo NCI-EUA (National Cancer Institute), de forma a permitir uma análise reprodutível e robusta dos compostos de interesse. Os resultados obtidos serão publicados em revistas internacionais indexadas. As moléculas avaliadas como potenciais compostos antitumorais, com atividade citotóxica, inibitória da adesão, proliferação, migração ou invasão celular, ou ainda, moléculas indutoras de apoptose ou anti-angiogênicas, serão analisados quanto à possibilidade de submissão de patente(s), com colaboração do Núcleo de Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia da UFSCar (NPfTT - UFSCar). Este estudo será desenvolvido no LPN - DQ - UFSCar e embora o mesmo represente um centro já consolidado, este projeto visa à criação de uma nova linha de pesquisa neste departamento, qual seja, a Biologia Celular. Esta linha de pesquisa será aplicada de forma a verificar os efeitos de produtos de origem natural sobre células de mamífero de linhagens tumorais e normais através da elaboração de testes biológicos com triagem em larga escala. Desta forma, o projeto contribuirá sobremaneira para o conhecimento interdisciplinar na área, visto que poderá articular estudantes e pesquisadores das áreas de Biologia Celular e a Química Orgânica. (AU)



**Título:** Estudos celulares e bioquímicos da enzima glutaminase e sua relação com o câncer

**Pesquisador Responsável:** Sandra Martha Gomes Dias

**Vínculo Institucional:** Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (Brasil). Associação Brasileira de Tecnologia de Luz Síncrotron (ABTLuS). Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM)

**Valor Concedido:** R\$3.243.535,91

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.192.313,46

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 2/1/2010 **Término:** 10/31/2014

**Resumo:** Um tema que tem ganhado destaque em biologia do câncer trata do fato de que muitos dos genes até então caracterizados como sendo, responsáveis pelo controle dos processos de crescimento, divisão celular, adesão, não-invasividade e morte programada estão também envolvidos no controle do metabolismo celular. A proliferação celular requer nutrientes, energia e atividade biosintética de maneira a duplicar todos os componentes macromoleculares necessários para a divisão. Desta maneira, enquanto que o metabolismo de células quiescentes se concentra nos processos de fosforilação oxidativa, células tumorais apresentam superativação das vias glicolítica, mesmo na presença de oxigênio (efeito Warburg), de biossíntese de novo de lipídeos e anaplerose dependente de glutamina. Células tumorais são ávidos consumidores de glutamina e seu metabolismo, conhecido como glutaminólise, envolve a enzima glutaminase e aparenta ser essencial para a transformação neoplástica uma vez que sua inibição diminui a proliferação das células tumorais. Muito já é sabido sobre o envolvimento dos fatores de transcrição myc, HIF-1 e a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR na superestimulação das enzimas da via de glicólise e no processo de truncamento do ciclo do ácido tricarbóxico (TCA). Entretanto, o entendimento das vias de sinalização que levam à ativação da enzima glutaminase ainda é pouco explorado. Neste contexto, o presente projeto se propõe ao estudo da importância funcional das diferentes isoformas da enzima glutaminase, a busca e caracterização bioquímica e estrutural de seus potenciais parceiros de interação e o entendimento das cascatas de sinalização que promovem sua ativação celular. (AU)



**Título:** Avaliação da capacidade anti-leucêmica do ATP extracelular e peptídeos de defesa

**Pesquisador Responsável:** Edgar Julian Paredes-Gamero

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Campus São Paulo. Escola Paulista de Medicina (EPM)

**Valor Concedido:** R\$1.210.131,61

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.186.530,17

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência:** Início: 6/1/2010 Término: 5/31/2013

**Resumo:** O estudo da biologia das células-tronco hematopoéticas (CTH) e dos processos regulatórios deste sistema têm despertado grande interesse por suas implicações clínicas, uma vez que, o desregulamento da proliferação e da diferenciação das CTH pode acarretar doenças hematológicas, tais como as leucemias, que se encontram entre os tipos de cânceres com maior taxa de mortalidade na população acima de 60 anos. Neste sentido, a investigação dos mecanismos celulares que regulam a hematopoese, e a procura de novas formas de tratamento de doenças hematológicas são de grande importância. Assim o objetivo deste projeto é investigar o potencial anticancerígeno de novos e promissores compostos como o ATP e os peptídeos de defesa em linhagens leucêmicas mielóides humanas. Em trabalhos anteriores mostramos a expressão de receptores P2 e caracterizamos a sinalização desencadeada em diversos tipos de células hematopoéticas murinas [1-3]. Posteriormente, investigamos a participação da sinalização de  $Ca^{2+}$  intracelular ( $Ca^{2+}_i$ ) promovida por citocinas ou ATP em células primitivas hematopoéticas murinas, onde observamos que grandes aumentos de  $Ca^{2+}_i$  por ATP estão relacionados com a diferenciação mielóide diminuindo consideravelmente o número de células primitivas [4]. Dando um novo foco aplicativo a estes estudos com células hematopoéticas pretende-se investigar o potencial antileucêmico do ATP por mecanismos de diferenciação/morte em linhagens de células leucêmicas. Assim, serão caracterizados os receptores P2 envolvidos na diferenciação e investigaremos os mecanismos intracelulares dependentes de  $Ca^{2+}_i$  e sua interconexão com mecanismos que regulam a quiescência e diferenciação em células hematopoéticas. Devido a certas dificuldades de medidas iônicas em células hematopoéticas, me proponho a trazer uma nova técnica de medida de  $Ca^{2+}_i$  específica para locais intracelulares determinados. Esta nova técnica será desenvolvida com a colaboração com o Prof. Antonio Garcia da Universidad Autónoma de Madrid. Além disso, também será investigado o potencial antileucêmico de diversos peptídeos de defesa cuja síntese e aplicação antimicrobiana vem sendo testada há vários anos pelo grupo do Prof. Dr. Antonio de Miranda do Depto de Biofísica. Neste sentido procuraremos dar um novo enfoque a aplicação destes compostos bioativos, já que recentemente, tem sido explorada a capacidade antitumoral de vários destes peptídeos. Este projeto multidisciplinar procurará a integração do conhecimento e de pesquisa dos departamentos de Hematologia, Biologia Molecular, Bioquímica e Biofísica da

UNIFESP, criando-se uma nova área de investigação no Depto de Biofísica sobre a ação de compostos biológicos que possam regular a diferenciação/morte de células leucêmicas. (AU)



**Título:** Envolvimento do tecido adiposo no desenvolvimento da obesidade e patologias associadas: investigação dos mecanismos moleculares e busca de novas alternativas terapêuticas

**Pesquisador Responsável:** William Tadeu Lara Festuccia

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)

**Valor Concedido:** R\$1.747.653,55

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.699.573,53

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 7/1/2010

**Término:** 6/30/2014

**Resumo:** O crescimento exponencial da obesidade no mundo têm como consequência principal o aumento da incidência de diversas patologias diretamente associadas ao excesso de massa adiposa como o Diabetes do Tipo 2 (DT2), Síndrome Metabólica (SM), arteriosclerose, hipertensão arterial, infarto do miocárdio, esteatose hepática e alguns tipos de câncer. O presente projeto tem como objetivo geral elucidar os mecanismos moleculares envolvidos na relação entre a adiposidade excessiva e o desenvolvimento do DT2 e SM, investigando o papel primordial do tecido adiposo, através de suas inter-relações com o sistema nervoso central, fígado e músculo cardíaco, como origem destas complicações (visão adipocêntrica). Mais especificamente, o presente projeto consiste de três programas inter-relacionados de pesquisas que investigarão o envolvimento do sistema nervoso simpático no controle da sensibilidade à insulina, inflamação e funções metabólica e endócrina do tecido adiposo, bem como, os mecanismos envolvidos na modulação da atividade transcricional dos receptores nucleares da família dos PPAR e metabolismo de lipídios no tecido adiposo e fígado pela mTOR, e finalmente, os mecanismos envolvidos na redistribuição de gordura, remodelagem cardíaca e balanço energético positivo induzidos pela ativação dos PPARgama e a contribuição da adiponectina para os mesmos. (AU)



**Título:** Estudo da ativação diferencial de NF-kB em células beta pancreáticas e dos mecanismos que podem ser modulados para a prevenção de seu caráter pró-apoptótico

**Pesquisador Responsável:** Fernanda Ortis

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)

**Valor Concedido:** R\$602.346,77

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$557.959,02

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 8/1/2010 **Término:** 7/31/2015

**Resumo:** Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição seletiva das células beta pancreáticas produtoras de insulina. Um melhor entendimento dos mecanismos moleculares que regulam a apoptose das células beta pode abrir novas possibilidades para o tratamento preventivo ou precoce dessa doença devastadora. Citocinas como interleucina (IL)-1b, fator de necrose tumoral (TNF)-a e interferon (IFN)-g contribuem para a morte de células beta pancreáticas no DM1. O bloqueio da atividade do fator de transcrição NF-kB previne a apoptose induzida por citocinas em células beta pancreáticas. Este é um achado surpreendente, pois NF-kB tem preferencialmente um efeito anti-apoptótico em outros tipos celulares. Devido ao importante papel de NF-kB em diferentes respostas celulares à diferentes estímulos, é de vital importância um melhor entendimento das características específicas que produzem seu caráter pró-apoptótico em células beta. Desse modo, um bloqueio específico poderia ser utilizado em terapias para a prevenção da destruição das células beta após ataque imune, sem intervenção na homeostase celular. Previamente mostramos que a ativação de NF-kB induzida por citocinas pró-inflamatórias em células beta difere de outros tipos celulares pela intensidade e duração, e que sua indução por IL-1b tem um papel pró-apoptótico mais importante que por TNF-a. As diferenças entre IL-1b e TNF-a parecem estar relacionadas a uma intensidade maior tanto na ativação (induzida por IL-1b) de quinases que modulam NF-kB o que leva a uma expressão diferencial de genes putativamente envolvidos em disfunção e morte da célula beta. Recentemente observamos que o complexo quinásico IKK, importante para ativação de NF-kB, é modulado diferencialmente por IL-1b e TNF-a, tanto quantitativamente como qualitativamente, com uma utilização diferencial dos membros desse complexo por IL-1b. Nesse projeto pretendemos esclarecer quais são as características específicas da ativação de NF-kB, e o papel das quinases IKKa e IKKb, que levam a um efeito pró-apoptótico desse fator de transcrição em células beta. Para tanto, iremos utilizar siRNA para o silenciamento de quinases e proteínas adaptadoras específicas que podem ter um papel na regulação de NF-kB em linhagens celulares produtoras de insulina e células de ilhotas dispersadas de rato e camundongo, e analisar o efeito desse silenciamento na viabilidade e função após exposição a citocinas pró-inflamatórias. Os resultados mais relevantes serão confirmados em ilhotas de rato e camundongo, para avaliar o impacto desses achados em um ambiente mais complexo, onde exista interações com diferentes tipos celulares. Por fim, tendo-se descoberto potenciais

candidatos para prevenção da destruição das células beta durante um ataque auto-imune e/ou após transplante de ilhotas esse modelo será testado in vivo pelo uso de transplante de ilhotas KD em modelos de animais para DM1. Os resultados obtidos no presente projeto podem provir importantes informações para o desenvolvimento de novas metodologias na intervenção genética para prevenção da destruição das células beta no DM1. (AU)



**Título:** Implantação de sistema de três estágios de cultura contínuo e estudo da ação de probióticos, prebióticos e simbióticos sobre o câncer de cólon

**Pesquisador Responsável:** Katia Sivieri

**Vínculo Institucional:** Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus de Araraquara. Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFAR)

**Valor Concedido:** R\$566.503,16

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$535.409,48

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência:** Início: 9/1/2010 Término: 8/31/2014

**Resumo:** O câncer de cólon é um dos principais responsáveis pela taxa de mortalidade em decorrência de neoplasias na maioria dos países ocidentais, sendo que no Brasil ocupa a terceira posição entre as causas de óbitos. Existem vários estudos que demonstram que a dieta, em especial os probióticos, prebióticos e simbióticos, podem influenciar no risco de desenvolvimento do câncer. O objetivo deste projeto é implantar um sistema "in vitro" para simular as condições intestinais e utilizar este sistema na seleção de probióticos, prebióticos e simbióticos. Os probióticos, prebióticos e simbióticos selecionados no sistema "in vitro" serão validados em modelo animal, procurando evidenciar suas ações nas diversas etapas do desenvolvimento do câncer de cólon. Este projeto será realizado em duas fases, Fase I: ensaio "in vitro", Fase II: estudo utilizando modelo animal. Na Fase I será montado um sistema de cultivo contínuo de três estágios e neste sistema serão selecionados probióticos, prebióticos e simbióticos. Nesta fase serão monitoradas as populações bacterianas por contagens microbiológicas e a produção de ácidos graxos de cadeia curta, utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Na Fase II serão validados, em modelo animal quimicamente induzido ao câncer de cólon, o probiótico, o prebiótico e a combinação simbiótica que obtiverem os melhores resultados na Fase I. Esta fase irá determinar em qual etapa da carcinogênese (iniciação, promoção ou progressão) o consumo de probiótico, prebiótico ou simbiótico pode exercer efeito anti-carcinogênico. O acompanhamento do desenvolvimento da carcinogênese será realizado por meio das seguintes avaliações: análise de focos de cripta aberrante, ensaio de cometa, análises histológicas e medidas do tumor (peso, largura e volume). Todos os resultados serão analisados pela Análise de variância (ANOVA) e por testes de médias de Tukey. (AU)



**Título:** Inibição do NF-Kb em glioblastoma: efeitos in vitro e in vivo do DHMEQ na quimioresistência, invasão e proliferação tumoral

**Pesquisador Responsável:** María Sol Brassesco Annichini

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP)

**Valor Concedido:** R\$475.082,21

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$452.977,50

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 9/1/2010

**Término:** 8/31/2013

**Resumo:** O glioblastoma (GBM) é um dos tumores cerebrais mais frequentes e malignos, e representa 50-60% dos gliomas. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, ainda possui um dos piores prognósticos, com uma sobrevida média de 14 meses. A resistência à apoptose e habilidade de invadir os tecidos normais adjacentes são uma das principais causas de recorrência do tumor e falha do tratamento. Dentre as diferentes vias oncogênicas envolvidas desenvolvimento desta doença um importante ponto de convergência está representado pelo fator de transcrição NF-kB. Esse fator pleiotrópico está constitutivamente ativado nos GBMs desempenhando papéis importantes no aumento da expressão de genes anti-apoptóticos, e fatores de sobrevida, adesão e invasão. Além disso, o mesmo pode mediar mecanismos de radio- e quimioresistência. Dessa forma, a inibição do mesmo poderia ser potencialmente utilizada para diminuir a alta resistência das células tumorais aos insultos citotóxicos e consequentemente melhorar a sobrevida dos pacientes. Recentemente, a dehidroximetilepoxiquinomicina (DHMEQ), um novo inibidor de NF-kB que bloqueia especificamente a translocação nuclear do fator, tem mostrado atividade quimio-sensibilizante. Tendo em vista estes aspectos, no presente estudo pretende-se estudar os efeitos in vitro da inibição da via do NF-kB pelo DHMEQ (isoladamente ou em combinação com os tratamentos ente utilizados: radiação e TMZ) na quimioresistência, invasão e proliferação em linhagens celulares pediátricas e adultas de GBM, assim como em células tronco CD133+ mesmas. Paralelamente, pretende-se implementar modelos in vivo em imunodeprimidos que permitam avaliar os efeitos dessa droga, assim como facilitar a pesquisa de futuros alvos terapêuticos. (AU)



**Título:** Protease ADAMTS-1 influenciando o comportamento e o microambiente do câncer de mama

**Pesquisador Responsável:** Vanessa Morais Freitas

**Vínculo Institucional:** Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)

**Valor Concedido:** R\$1.813.598,94

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.759.990,55

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

**Vigência: Início:** 10/1/2010 **Término:** 9/30/2014

**Resumo:** Tenho estudado o papel da matriz extra celular e de proteases em biologia tumoral (Franca et al. 2001; Freitas & Jaeger 2002; Freitas et al. 2004; Pinheiro et al. 2004; Freitas et al. 2007; Morais Freitas et al. 2007; Freitas et al. 2008; Gama-de-Souza et al. 2008; Jaeger et al. 2008; Nascimento et al. 2010). Dados obtidos durante meu Pós-Doutorado mostraram que a diminuição de ADAMTS-1, através de nocaute funcional com RNAi, aumenta a migração e invasão em células tumorais de mama com alto grau de malignidade (MDA-MB-231). No projeto proposto, será dada continuidade aos resultados obtidos durante meu Pós-Doutorado, com a ampliação dos questionamentos sobre a molécula de ADAMTS-1. Tentaremos compreender o papel dessa molécula no comportamento de tumores de mama humanos, estabelecendo relação entre a presença de ADAMTS-1, o tipo histológico do tumor e sua graduação histológica. Adicionalmente, a expressão de ADAMTS-1 será correlacionada a curvas de sobrevida de pacientes. Além do estudo in vivo, utilizaremos sistemas in vitro para estudar mecanismos moleculares regulatórios de ADAMTS-1. O modelo in vitro utilizando linhagens celulares com diferentes graus de malignidade irá responder se os níveis de ADAMTS-1 (mRNA e proteína) são alterados na presença de fatores de crescimento e hormônios importantes em neoplasias de mama. Esse modelo também responderá se ADAMTS-1 influencia os receptores desses fatores de crescimento e hormônios, bem como se existe alteração na sinalização envolvendo esses receptores. Finalizando, investigaremos se essa protease modula o micro-ambiente tumoral. Para tanto, analisaremos o efeito de ADAMTS-1 nas seguintes situações experimentais: 1) co-culturas celulares, 2) presença dessa molécula na matriz extracelular extraída de tumores mamários, e 3) células neoplásicas com ADAMTS-1 silenciada serão submetidas a xeno-enxertos em animais atímicos. (AU)