



Título: Avaliação bioquímica e genética da angiotensina-(1-7) e da enzima conversora de angiotensina 2 e sua eventual associação ao câncer de mama

Pesquisador Responsável: Silvana Aparecida Alves Corrêa

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

Valor Concedido: R\$685.659,39

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$632.319,13

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 12/1/2010 Término: 2/28/2014

Resumo: Angiotensina (1-7) [Ang-(1-7)], recentemente considerada um hormônio biologicamente ativo do Sistema Renina Angiotensina (SRA), possui funções opostas àquelas atribuídas ao principal componente efetor do SRA, a angiotensina II (Ang II). A Ang (1-7) pode ser formada a partir da Ang II ou diretamente da Ang I [(Ang (1-9))]. Outras vias enzimáticas para geração de Ang (1-7) têm sido descritas, e envolve um novo homólogo da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), a ECA 2. Esta enzima pode formar Ang (1-7) a partir da Ang II ou menos eficientemente a partir da hidrólise de Ang I que subsequentemente forma Ang (1-7). Este hormônio é um peptídeo endógeno com propriedades vasodilatadoras e anti-proliferativas. Ang (1-7) causa uma significativa redução na proliferação estimulada por soro em algumas linhagens celulares de câncer de pulmão. Estes resultados podem representar um novo tratamento quimioterápico e quimiopreventivo para este tipo de câncer. Assim, é de interesse estudar estes novos componentes quanto a um possível envolvimento com o câncer de mama, avaliando-se: 1) a ação do hormônio Ang (1-7) em linhagens celulares de câncer de mama, de pulmão e em células ovarianas de hamster chinês (CHO) como controles em ensaios de ligação e transdução de sinal; 2) a proliferação celular direta por contagem celular e, indiretamente, através de incorporação de BrdU, além de estudos de viabilidade celular, apoptose e análise das fases do ciclo celular após estímulo com os peptídeos; 3) a concentração e a atividade enzimática de ECA-2 e ECA em pacientes com e sem câncer de mama; 4) polimorfismos no gene do receptor de Ang (1-7) (Mas), no da ECA-2 e em outros componentes do SRA em pacientes com câncer de mama em estudos caso-controle; e, 5) níveis de expressão dos genes do receptor Mas e da ECA-2 em tecido mamário com câncer. (AU)



Título: Regulação hipotalâmica das proteínas serinas/treoninas fosfatases, PP2A e PP2C, em modelos animais de resistência à insulina

Pesquisador Responsável: Paty Karoll Picardi

Vínculo Institucional: Prefeitura Municipal de Jundiaí. Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ)

Valor Concedido: R\$425.721,21

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$404.578,32

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2011 **Término:** 1/31/2013

Resumo: A obesidade está associada com um aumento do risco de desenvolver resistência à insulina e diabetes tipo 2. A fosforilação de proteína desempenha um papel fundamental em muitos processos celulares, o qual é regulado pelas atividades opostas de quinases e fosfatases. O balanço da atividade enzimática entre quinases e fosfatases é fundamental para a mediação dos efeitos da insulina. Um grande papel negativo na ação da insulina é atribuída a agentes que aumentam a fosforilação em Ser/Thr do próprio receptor ou de seus efetores downstream, os quais reduzem a atividade quinase do receptor ou sua capacidade em fosforilar seus substratos. Evidências indicam que a obesidade está fortemente relacionada com uma inflamação subclínica, com o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF α), o qual está implicado na patogênese da resistência à insulina e pode representar uma importante ligação entre obesidade e diabetes. Os mecanismos que medeiam esse I efeitos crônicos não estão completamente entendidos. TNF α induz a resistência à insulina aumentando a fosforilação em Ser/Thr do receptor de insulina e dos maiores substratos do receptor de insulina, IRS-1 e IRS-2. Entretanto, as fosfatases que catalisam os correspondentes eventos de desfosforilação não têm sido ainda identificadas. Embora alguns estudos tenham descrito a relação entre as serina/treonina fosfatases, PP2A e PP2C n resistência à insulina, a regulação dessas proteínas na obesidade e resistência à insulina não tem sido ainda determinada. O presente estudo irá contribuir para desvendar alguns mecanismos patofisiológicos envolvidos na obesidade e resistência à insulina, potenciais alvos e melhores abordagens profiláticas. (AU)



Título: Avaliação das condições físicas e psíquicas dos pacientes e familiares após a alta da UTI: análise das diferenças entre pacientes oncológicos e não oncológicos

Pesquisador Responsável: Renata Rego Lins Fumis

Vínculo Institucional: Sociedade Beneficente de Senhoras (SBSHSL). Hospital Sírio-Libanês

Valor Concedido: R\$115.758,14

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$107.265,67

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 3/1/2011 Término: 2/28/2015

Resumo: Estudos evidenciam que pacientes internados em UTI passam por uma experiência de grande potencial traumático e que uma parte importante destes desenvolve quadros emocionais graves, incluindo o transtorno de estresse pós-traumático, com incidência superior a 60% conforme a literatura. Estas experiências repercutem de forma prejudicial na reabilitação do paciente. Do mesmo modo, a literatura tem evidências do sofrimento dos familiares que acompanham seus entes queridos na UTI. Somando a isto, o diagnóstico de câncer é um evento traumático com significativo impacto para os pacientes e familiares, podendo causar respostas como choque, incertezas, perda de esperança, ansiedade e depressão. Enquanto a literatura estrangeira tem procurado avaliar a magnitude deste problema, há muito pouco conhecimento dentro da realidade brasileira. Embora fique claro a existência do estresse pós-traumático em pacientes e familiares que estiveram internados em UTI, não há trabalho referindo-se a diferenças entre pacientes oncológicos e não oncológicos após alta da UTI, salientando que a população de pacientes portadores de câncer vem aumentando nas UTIs em geral. Além disso, pouco se sabe no Brasil a respeito das reinternações hospitalares após internação na UTI, sobre as condições de capacidade funcional e autonomia dos pacientes após alta da UTI. O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da internação na UTI na reabilitação física e mental dos pacientes e familiares em um seguimento de três meses após UTI; Avaliar a incidência do transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade e depressão em pacientes e familiares, ressaltando as diferenças entre pacientes oncológicos e não oncológicos e fatores associados; avaliar as reinternações durante três meses após alta da UTI. A população alvo deste projeto constitui de 500 pacientes e familiares consecutivos internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Sírio Libanês em São Paulo, com tempo de internação maior ou igual a 48 horas, maior de 18 anos, ambos os sexos. Os pacientes e seus respectivos familiares serão divididos em dois grupos: oncológicos e não oncológicos. Serão coletados os dados referentes aos aspectos clínicos e demográficos dos pacientes, mensurados critérios de gravidade através de questionários estabelecidos na literatura e dados de seu familiar. Os instrumentos acolhidos para avaliação são os seguintes: IES, para avaliar estresse pós-traumático; HADS, para avaliar ansiedade e depressão; AVD para avaliar a atividade de vida diária; SF-36 (parte) para avaliar a saúde do paciente; CCFNI para avaliar a satisfação dos familiares e FS34 para avaliar a satisfação com as tomadas de decisões na UTI. (AU)



Título: Bases moleculares da caquexia: adipogênese e remodelagem da matriz extracelular do tecido adiposo branco de pacientes com câncer gastrointestinal

Pesquisador Responsável: Miguel Luiz Batista Junior

Vínculo Institucional: Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Extensão

Valor Concedido: R\$2.294.836,77

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.251.966,33

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 4/1/2011 **Término:** 3/31/2015

Resumo: A caquexia, por seu caráter de síndrome, afeta múltiplos compartimentos e sistemas do organismo portador da neoplasia, rompendo o estado de equilíbrio característico entre os sistemas, levando ao caos metabólico. As correntes visões da síndrome quer como um processo inflamatório, quer como um desequilíbrio fisiológico tão profundo a ponto de ser proposta como agente causador e não consequência do aparecimento de tumores, demonstram a insuficiência da informação obtida até o momento atual. A perda acentuada de tecido adiposo branco (TAB) é um dos principais "marcadores" clínicos da caquexia associada ao câncer. Tal processo parece ser resultado de uma série de alterações metabólicas e inflamatórias, decorrentes de fatores produzidos tanto pelo próprio hospedeiro quanto pelo próprio tumor. No entanto, estudos recentes sugerem que alterações na composição e função "normal" do TAB, que em termos gerais, são mantidas por uma relação de adipócitos que entram em apoptose e pré-adipócito que se diferenciam em células maduras (adipogênese), podem anteceder as alterações que culminam na perda abrupta de massa gorda (lipodistrofia) e disfunção tecidual (síntese e secreção de moléculas). Além disso, alterações no conteúdo de matriz extracelular (MEC), tal qual a fibronectina e colágeno tipo I, tem sido relacionadas a alterações que culminam na diferenciação fenotípica do pré-adipócito, e incluem inflamação, proliferação, migração aumentada e diminuição da diferenciação celular. No entanto, até onde sabemos, nenhum estudo avaliou tal hipótese durante o desenvolvimento do quadro de caquexia. Assim, propomo-nos a estudar os genes que são "silenciados" e em qual momento tais alterações ocorrem no desenvolvimento da caquexia em modelo animal. Em paralelo, avaliaremos os mesmos parâmetros em pacientes com câncer gastrointestinal e caquexia, bem como uma série de marcadores plasmáticos e a possível aplicação diagnóstica dos mesmos. Por fim, propomo-nos ainda a aprofundar nossos estudos em células de linhagem de fibroblasto de camundongo (3T3-L1) e posteriormente analisá-las em sistema de co-cultura com células tumorais, a fim de avaliar a possível modulação de fatores produzidos pelo tumor na adipogênese. (AU)



Título: Inflamação periodontal, stress oxidativo e nitrativo e metilação do DNA

Pesquisador Responsável: Ana Paula de Souza

Vínculo Institucional: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP)

Valor Concedido: R\$1.171.393,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.140.726,79

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: **Início:** 5/1/2011 **Término:** 6/30/2015

Resumo: A infecção-inflamação tem sido sugerida como fator implicado na etiologia de vários cânceres, inclusive o câncer de boca. Dados epidemiológicos suportam esta hipótese devido à observação que a perda de inserção conjuntiva (CAL), devido à periodontite crônica, se associa ao risco de desenvolvimento de tumores malignos (OR=4,57, 95% CI:2,25-9,30) e lesões pré-malignas da cavidade bucal (OR=1,55, 95% CI:1,06-2,27), mas não a presença de qualquer outra lesão dos tecidos da boca (Tezal et al. 2005). Os mecanismos pelos quais a inflamação estaria predispondo o risco ao desenvolvimento de tumores ainda não são totalmente conhecidos. Sabe-se que durante a inflamação ocorre a produção de moléculas reativas derivadas do oxigênio e nitrogênio que geram stress oxidativo e nitrativo nas células, capazes de lesar moléculas de proteínas, lipídeos e o DNA. Entre as alterações no DNA promovidas por estas moléculas reativas estão as alterações do padrão de metilação em dinucleotídeos CpG de regiões que controlam a transcrição gênica. Metilação de genes que modulam eventos relacionados ao ciclo celular, proliferação, divisão celular e apoptose, ou seja, em genes supressores de tumores gera risco ao desenvolvimento do câncer uma vez que pode diminuir ou silenciar a expressão destes genes protetores. Por outro lado, a perda de metilação de genes que propiciam a mitose também eleva o risco ao desenvolvimento de tumores. O objetivo deste projeto é investigar os efeitos do stress oxidativo/nitrativo gerado pela inflamação crônica sobre a expressão de enzimas que modificam o perfil epigenético da cromatina e sobre o padrão de metilação de genes relacionados ao stress oxidativo/nitrativo ou à inflamação crônica em células de tecidos que compõem a mucosa bucal. (AU)



Título: Avaliação da instabilidade genômica, por meio da organização tridimensional nuclear de telômeros, na síndrome mielodisplásica (SMD)

Pesquisador Responsável: Fábio Morato de Oliveira

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

Valor Concedido: R\$190.294,26

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$180.714,18

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 8/1/2011 **Término:** 7/31/2013

Resumo: A avaliação da instabilidade genômica por meio de estratégias que empregam a reconstituição tridimensional nuclear (deconvolução) representa uma abordagem original em neoplasias do sangue (leucemias, linfomas e síndrome mielodisplásica). As alterações gênicas e teloméricas, em nível cromossômico, podem ser avaliadas por meio do estudo citogenético molecular em células neoplásicas. A análise dos cromossomos ilustra as consequências das anormalidades em telômeros, sendo que a origem dessas alterações e seu impacto na instabilidade genômica, com concomitante transformação celular são perguntas a serem respondidas a partir de técnicas que empregam o estudo e quantificação em 3D do núcleo interfásico e suas estruturas subcelulares. Esses dados são independentemente validados com a utilização de métodos que empregam citogenética molecular em cromossomos metafásicos e interfásicos, incluindo cariótipo espectral (SKY) e hibridação in situ quantitativa (qFISH) dos telômeros e genes específicos, respectivamente. Dessa forma, constituem objetivos dessa investigação avaliar e estimar os níveis de instabilidade genômica por meio da disposição, tamanho e frequência dos agregados teloméricos e dos genes AURKA, AURKB e TP53, utilizando-se os métodos de FISH e deconvolução, em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD), comparados às células de indivíduos saudáveis. A partir dos dados obtidos será estabelecido um modelo de progressão leucêmica na SMD. Ainda no tocante aos objetivos propostos, a inclusão da nova estratégia que emprega a reconstituição tridimensional nuclear permitirá o estabelecimento de novos projetos com grupos de pesquisa que estudam neoplasias, em células humanas e em modelos animais. Assim, será possível a identificação de novas alterações relevantes ao diagnóstico e prognóstico o que, concomitantemente, permitirá o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para a neoplasia em estudo. (AU)



Título: Estudo da regulação de ADAMs em câncer oral

Pesquisador Responsável: Adriana Franco Paes Leme

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\$3.045.082,15

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.914.675,51

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 9/1/2011 Término: 10/31/2016

Resumo: Os carcinomas orais de células escamosas (CEC) são altamente invasivos e essa invasão ocorre principalmente através da atividade proteolítica da membrana basal e da matriz extracelular por metaloproteinases. As proteases são reguladoras-chaves da interação célula-célula e célula-matriz extracelular e podem estar associadas à tumorigênese e à metástase, e o interesse no potencial dessas moléculas como alvos de agentes anti-câncer tem sido estudado há décadas. As ADAMs, família de proteases de membrana, têm sido consideradas componentes críticos nesse processo por estarem com a expressão aumentada em inúmeros tumores, apresentando forte correlação aos parâmetros de progressão da doença. As ADAMs são caracterizadas principalmente como "shedases", proteinases que participam da regulação de processos fisiológicos e de desenvolvimento por promoverem a liberação de ectodomínios de proteínas de superfície celular. Além disso, está claro que existe uma via tripla de ativação entre EGFR, GPCR e ADAMs e que as ADAMs funcionam como efetoras da sinalização mediada por GPCR e transativadoras de EGFR, moduladores de vários processos, inclusive de proliferação e migração celular. Recentemente, novos alvos extracelulares resultado da atividade proteolítica do domínio extracelular de ADAMs tem sido revelados, apontando que pouco se conhece sobre essas moléculas considerando uma enorme via de sinalização que está sob o comando dessas proteinases. Além disso, pouco se sabe sobre o mecanismo de ativação dessa família de proteinases e a identidade dos seus ligantes intracelulares. Dessa forma, o objetivo desse projeto será explorar utilizando modelo in vitro de células tumorigênicas e não tumorigênicas, modelo animal e tecido humano, os alvos e a regulação da ADAM-17 utilizando ferramentas de biologia molecular e celular, proteômica e espectrometria de massas. Para isso, estratégias de modulação da expressão de ADAM-17 serão desenvolvidas para determinação dos alvos e dos sítios de clivagem de seus alvos, identificação dos ligantes do domínio citoplasmático, determinação dos sítios de fosforilação no domínio citoplasmático de ADAM-17 e sítios de fosforilação em proteínas de membrana. Além disso, ensaios funcionais de migração, proliferação, adesão, invasão e apoptose serão realizados para avaliar o efeito da sua modulação em células de queratinócitos (HaCaT) e de carcinoma oral de células escamosas (SCC-9). Para avaliação do efeito da modulação de ADAM-17 na tumorigênese, como também para a validação e complementação dos resultados, células com a expressão de ADAM-17 modulada

serão injetadas em camundongos. O tumor desenvolvido em camundongos e amostras de carcinoma oral de pacientes serão analisados quanto à composição de proteínas e peptídeos. A expressão gênica de alvos específicos será avaliada em todos os modelos estudados. Os resultados desse estudo poderão ajudar no conhecimento dos ligantes e das vias de sinalização e regulação da ADAM-17 para elucidar alvos nos subproteomas para o desenho de peptídeos e inibidores que modulem a ação dos ligantes de ADAM-17, como revelar moléculas potenciais envolvidas na iniciação e progressão de câncer oral e, com isso, poderá ajudar no desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e tratamento para essa doença. (AU)



Título: Estudo de Letalidade Sintética em células infectadas por papilomavírus humano (HPV)

Pesquisador Responsável: Enrique Mario Boccardo Pierulivo

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

Valor Concedido: R\$1.544.109,07

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.453.113,12

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 10/1/2011 Término: 9/30/2016

Resumo: Alguns tipos de HPV, conhecidos coletivamente como HPV de alto risco, estão etiologicamente associadas com quase a totalidade dos cânceres da cérvix uterina e com mais de 50% de outros cânceres anogenitais. A infecção por estes tipos de vírus tem sido associada à presença de instabilidade genômica, uma característica comum à maioria dos cânceres humanos. Os HPV de alto risco expressam duas oncoproteínas, E6 e E7, que agem sobre fatores celulares específicos promovendo proliferação celular. Estas proteínas são capazes de induzir alterações cromossômicas numéricas e estruturais. Além disso, podem modular a resposta da célula à presença de dano no DNA. A letalidade sintética descreve uma condição celular na que duas (ou mais) mutações não alélicas e não essenciais, que não são letais individualmente, tornam-se mortais quando presentes na mesma célula. Células transformadas por HPV de alto risco constituem modelos de particular interesse para o estudo de letalidade sintética, uma vez que as oncoproteínas E6 e E7 agem em várias vias de transdução de sinal, como por exemplo, as reguladas por p53 e pRb. No presente projeto propomos inibir sistematicamente genes envolvidos nos sistemas de reparo de dano ao DNA e genes supressores de tumor utilizando bibliotecas de lentivírus que expressam shRNA específicos. Esta abordagem poderá contribuir à identificação de genes essenciais para a sobrevivência de células transformadas por HPV. Mais ainda, além de abrir possibilidades para desenvolver novas estratégias para o tratamento de lesões associadas a este vírus, as bibliotecas de lentivírus e a informação gerada nesse projeto poderão ser aplicadas ao estudo de outros tumores de etiologia viral ou não. (AU)



Título: Novos alvos terapêuticos no câncer de pulmão associado a mutações no oncogene K-Ras

Pesquisador Responsável: Daniela Sanchez Basseres

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

Valor Concedido: R\$2.110.087,10

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.964.274,14

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 10/1/2011

Término: 9/30/2016

Resumo: As alterações genéticas mais frequentes em tumores de pulmão são mutações pontuais que ativam o oncogene K-Ras. Apesar destas mutações estarem causalmente ligadas à oncogênese, diferentes abordagens para inibir as proteínas Ras diretamente fracassaram na clínica. Portanto, para que melhores alvos terapêuticos para o câncer de pulmão se tornem disponíveis, será necessário identificar as vias sinalizadoras ativadas pela proteína K-Ras, que são críticas para a oncogênese. Uma destas vias culmina com a ativação do fator de transcrição NF- κ B. Todavia, existe uma lacuna fundamental no nosso conhecimento sobre (1) como a ativação do NF- κ B contribui para a transformação maligna pela K-Ras e (2) como a K-Ras ativa o NF- κ B no pulmão. A falta deste conhecimento impossibilita a identificação de alvos terapêuticos potenciais nesta via, impedindo avanços no desenvolvimento de novas terapias para pacientes com câncer de pulmão. O objetivo deste projeto é identificar novos alvos terapêuticos relacionados ao NF- κ B na oncogênese pulmonar induzida pela K-Ras. A hipótese deste projeto é que (1) o NF- κ B, através de sua subunidade p65, regula a expressão de alvos terapêuticos potenciais no pulmão e (2) a ativação do NF- κ B pela K-Ras envolve um alvo terapêutico promissor: a quinase IKK β . Esta hipótese foi formulada com base em estudos anteriores mostrando que a perda da subunidade p65 em um modelo animal reduz a formação de tumores pulmonares induzidos pela K-Ras e ainda, estudos mostrando que a quinase IKK β não só ativa o NF- κ B, mas funciona como um oncogene importante em tumores com alta atividade de Ras. A justificativa que rege o programa de pesquisa aqui proposto é que espera-se que ele contribuirá para um melhor entendimento dos mecanismos moleculares acionados pela K-Ras no câncer de pulmão, enquanto que, ao mesmo tempo, espera-se que este projeto permita validar uma nova estratégia terapêutica. (AU)



Título: Caracterização da proteína S1PR1 hipotalâmica no controle da ingestão alimentar em roedores

Pesquisador Responsável: Eduardo Rochete Ropelle

Vínculo Institucional: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA)

Valor Concedido: R\$1.574.909,52

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.474.197,32

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: **Início:** 11/1/2011 **Término:** 10/31/2015

Resumo: A ingestão alimentar e o gasto energético são minuciosamente regulados por neurônios específicos localizados no hipotálamo. Durante as duas últimas décadas, a localização dos receptores da leptina em núcleos hipotalâmicos, bem como a descrição da via de transmissão intracelular disparado por este hormônio em neurônios hipotalâmicos, foram determinantes para o entendimento do controle da ingestão alimentar e do gasto energético. Cada vez mais os distúrbios alimentares associados a doenças como obesidade e câncer veem sendo diretamente relacionados com disfunções na transmissão do sinal da leptina no hipotálamo. O processo inflamatório subclínico frequentemente observado em modelos experimentais de obesidade estão diretamente associados a distintos mecanismos de resistência à leptina no hipotálamo e resultam em aumento da ingestão alimentar e ganho de peso corporal. Por outro lado, a inflamação de alta magnitude, como observada em pacientes com câncer, é capaz de produzir potentes sinais anorexigênicos através da via de sinalização da leptina no hipotálamo. No entanto, esses mecanismos moleculares que induzem hiperfagia ou anorexia são apenas parcialmente conhecidos. Recentemente, a proteína S1PR1 (sphingosine-1-phosphate receptor-1) foi descrita como uma molécula com alta capacidade de exercer potentes efeitos sinérgicos sobre a via de sinalização da leptina, sustentando a ativação da via Jak2/STAT3 em células tumorais, contudo, não existem informações à respeito de sua função biológica no tecido hipotalâmico. O presente projeto tem como objetivo investigar o os efeitos da S1PR1 no controle da ingestão alimentar em diversas situações, dentre elas; o jejum, a anorexia do câncer, obesidade e em resposta ao exercício físico. Neste sentido, acreditamos que a realização do presente projeto contribuirá para caracterizar os efeitos da proteína S1PR1 em neurônios, e também investigar sua possível capacidade de interagir com a via de sinalização da leptina no controle da ingestão alimentar. (AU)



Título: Heterogeneidade genética no tumor de reto: identificação de subpopulações tumorais resistentes ao tratamento neoadjuvante com radio e quimioterapia

Pesquisador Responsável: Rodrigo Oliva Perez

Vínculo Institucional: Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer (ILPC). Laboratório de Biologia Molecular

Valor Concedido: R\$1.078.986,98

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.022.753,09

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 11/1/2011 **Término:** 10/31/2015

Resumo: Um dos benefícios do tratamento neoadjuvante com radio e quimioterapia (QRT) para o câncer do reto inclui a ocorrência de regressão do tumor ("downstaging"), fenômeno que pode resultar na erradicação completa do tumor (resposta completa). Contudo, o fenômeno de resposta patológica completa parece ser tempo-dependente já que estudos têm indicado que intervalos maiores (8-12 semanas comparado ao período de 6 semanas frequentemente utilizado) entre o término da QRT e o tratamento cirúrgico estariam associados a maiores taxas desta ocorrência. Em estudo realizado com o uso de PET/CT, constatou-se que 50% dos tumores apresentavam regressão continuada da atividade metabólica entre 6 e 12 semanas do término da QRT enquanto que os outros 50% apresentavam recuperação da atividade metabólica. Estes dados sugerem que o intervalo superior a 6 semanas poderia ser prejudicial a cerca de 50% dos pacientes portadores de câncer do reto em função do risco de progressão da doença a partir deste intervalo. Além disso, sugere a possibilidade de que tal recuperação metabólica do tumor primário pudesse corresponder a subpopulações celulares do tumor resistentes ao tratamento neoadjuvante ainda em número reduzido no início do tratamento em função de heterogeneidade tumoral significativa. O tratamento neoadjuvante poderia determinar assim a morte celular de subpopulações sensíveis à QRT deixando apenas os clones resistentes resultando assim uma recuperação da atividade metabólica do tumor somente detectável depois de algumas semanas em função do pequeno número de células no tumor original em função de possível expansão clonal deste subgrupo específico de células. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo identificar subpopulações celulares determinadas por mutações genéticas específicas e em quantidades muito reduzidas no tumor primário que apresentam expansão clonal significativa e proporcional nos tumores que respondem de maneira incompleta ao tratamento neoadjuvante com QRT. Para isto serão comparadas através de técnica de sequenciamento, qualitativamente e quantitativamente mutações genéticas específicas entre amostra tumoral original (antes do tratamento neoadjuvante) e depois da QRT em pacientes com resposta incompleta de maneira a comprovar a expansão clonal de subpopulações celulares específicas e resistentes ao tratamento neoadjuvante. (AU)



Título: Identificação e validação de assinaturas moleculares relacionadas à metástase do câncer através de análise proteômica detalhada e dirigida da transição epitelial - mesenquimal em adenocarcinomas

Pesquisador Responsável: Vitor Marcel Faça

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

Valor Concedido: R\$3.019.782,24

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.865.525,44

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 1/1/2012 **Término:** 12/31/2015

Resumo: A metástase é responsável pela maioria das mortes causadas por câncer. Assim, os métodos mais efetivos para melhoria dos índices de morbidade e mortalidade por câncer são a detecção precoce, prevenção e tratamento da metástase. O fenômeno de transição epitelial-mesenquimal (EMT), que naturalmente ocorre durante a embriogênese e reparo de tecidos, também é ativado durante a progressão e metástase de inúmeras formas de cânceres do tipo epitelial, sendo um dos mecanismos responsáveis por tornar tumores localizados em tumores metastáticos. A EMT induz complexas alterações nas células do câncer e no seu microambiente, dentre elas a diminuição dos contatos célula-célula, o que resulta na perda do caráter epitelial e aquisição de propriedades mesenquimais, que por sua vez conferem habilidades migratórias e de invasão a estas células. Os fatores que promovem a EMT em câncer vêm sendo elucidados e inclui o fator de crescimento tumoral beta (TGF-beta), fator de crescimento epitelial (EGF), fator de crescimento do tipo insulina (IGF) dentre outros. Estes fatores ativam vias de sinalização que incluem EGF, hedgehog, Wnt/b-catenina, Notch e TGF-beta. A fim de ampliar o entendimento dos complexos mecanismos moleculares modulados ao nível de proteínas, bem como identificar suas alterações em padrões de modificações pós-traducionais, é proposta como primeira fase do presente projeto a análise proteômica detalhada comparativa de linhagens celulares de alguns tipos mais incidentes de câncer de origem epitelial, como pulmão, mama, pâncreas, ovário e próstata, induzidas ao processo de EMT. Os componentes proteicos da superfície, secreção e do citoplasma das células serão caracterizados em detalhe utilizando-se uma combinação de técnicas proteômicas modernas e que incluem marcação com isótopos de aminoácidos estáveis em cultura (SILAC), fracionamento de proteínas intactas e espectrometria de massas de alta resolução acoplada a cromatografia líquida (LC-MS/MS). Com esta análise detalhada, serão identificados biomarcadores e assinaturas moleculares que caracterizam a EMT. As assinaturas moleculares assim identificadas serão utilizadas para criação de métodos de monitoramento de reações múltiplas (MRM), baseados em LC-MS/MS, para quantificação e validação simultânea de proteínas relevantes à EMT. Desta forma, serão analisadas em larga escala tanto os modelos celulares em diversas condições e combinações de estímulos simultâneos na indução da EMT, bem como amostras de tumores e plasma de

pacientes com adenocarcinomas de diferentes origens e em diferentes estágios. Paralelamente, serão utilizados métodos clássicos baseados em anticorpos para validação individual dos biomarcadores nas mesmas amostras clínicas. Com esta abordagem combinada, primeiramente detalhada e voltada para o descobrimento de novos biomarcadores e assinaturas moleculares, seguida de uma análise dirigida, focada na validação desses biomarcadores e assinaturas moleculares em amostras clínicas, serão identificadas proteínas ou painéis de proteína com real valor para extensa validação clínica quanto ao potencial de serem utilizados como alvos para terapia e/ou diagnóstico do câncer metastático. (AU)



Título: Bases moleculares da resistência à leptina

Pesquisador Responsável: Jose Donato Junior

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

Valor Concedido: R\$1.583.432,99

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.567.770,17

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2012 Término: 1/31/2016

Resumo: Mais de 40% dos brasileiros adultos apresentam obesidade ou sobrepeso. O acúmulo excessivo de gordura corporal é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, além de diabetes mellitus e câncer. Apesar dos recentes avanços no entendimento dos componentes fisiológicos que regulam o balanço energético, pouco se sabe a respeito dos mecanismos moleculares que estão envolvidos com a predisposição à obesidade. Nesse sentido, a resistência aos efeitos da adipocina leptina é uma característica frequentemente observada em diversas condições de aumento da adiposidade. Além disso, a expressão hipotalâmica de proteínas conhecidas como supressores do sinal de citocinas (SOCS) está aumentada em situações de resistência à leptina. O receptor de leptina faz parte da classe I de receptores de citocina. Deste modo, o aumento dos SOCS inibe a sinalização intracelular induzida pela leptina. Evidências experimentais têm indicado que, particularmente o SOCS3 está envolvido com a resistência à leptina induzida por dietas que causam obesidade. Entretanto, o possível envolvimento do SOCS3 na etiologia de outras formas de resistência à leptina ainda não foi investigado. Assim, o presente projeto tem como objetivo inicial gerar e validar o modelo de camundongo geneticamente modificado que apresenta inativação do gene *Socs3*, exclusivamente nas células que expressam o receptor de leptina. Posteriormente, esse modelo animal será utilizado com o intuito de investigar o papel desempenhado pelo SOCS3 na etiologia da resistência à leptina observada em três distintas situações metabólicas: na exposição crônica a dietas hiper-calóricas/lipídicas, durante o processo de envelhecimento e na gravidez. (AU)



Título: Desenvolvimento de um sistema computacional para a simulação da interação da radiação ionizante com o material genético humano

Pesquisador Responsável: Mario Antonio Bernal Rodriguez

Vínculo Institucional: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Instituto de Física Gleb Wataghin (IFGW)

Valor Concedido: R\$444.752,98

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$433.731,98

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 3/1/2012 **Término:** 2/29/2016

Resumo: A interação das radiações ionizantes com os seres vivos produz dano no DNA. Este dano está relacionado com o surgimento do câncer, assim como com seu tratamento mediante a Radioterapia. O ramo da ciência que estuda os efeitos biológicos provocados pelas radiações ionizantes é chamado Radiobiologia. Há dois métodos principais usados nestes estudos, o experimental e o computacional. O primeiro destes está baseado em estudos in vitro com células expostas à radiação e o segundo, no desenvolvimento de modelos biofísicos em conjunto com códigos para simular o transporte de radiação pelo método Monte Carlo. O método experimental tem limitações para reproduzir variadas condições de irradiação, configurações do DNA, entre outros parâmetros. As simulações biofísicas permitem fazer estudos variando muitos parâmetros e discriminar por fatores que são praticamente impossíveis de discriminar em estudos in vitro. Ambos os métodos são complementares. O projeto europeu GEANT4-DNA está trabalhando no desenvolvimento de um pacote para simular o transporte de íons e elétrons até energias muito baixas (elétrons até 0.025 eV) para ser usado na área da Nanodosimetria em Radiobiologia. Nós estamos inseridos nesse projeto como colaboradores. O nosso papel é desenvolver modelos biofísicos para validar o sistema GEANT4-DNA. Temos como objetivo desenvolver um modelo geométrico o material genético humano, tendo em conta os seis níveis de organização deste e das três principais configurações do DNA (A, B e Z). Um modelo biofísico atualizado será criado para simular o processo da geração do dano no DNA depois do impacto de uma partícula ionizante (dano direto) o de uma espécie química produzida pela radiólise de água (dano indireto). Ao final, espera-se ter uma ferramenta computacional para prever a efetividade biológica de feixes de fótons, elétrons e íons leves, usados na Radioterapia ou no Radiodiagnóstico. (AU)



Título: Alterações nucleares e na cromatina ao longo do ciclo celular e senescência de células de mamíferos

Pesquisador Responsável: Julia Pinheiro Chagas da Cunha

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

Valor Concedido: R\$1.597.793,16

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.442.401,01

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 4/1/2012 Término: 3/31/2017

Resumo: O núcleo celular é uma organela complexa formada por ácidos nucléicos e proteínas intimamente relacionadas. O proteoma nuclear, em especial a cromatina, desempenha funções envolvidas com a regulação e gerenciamento de ações no genoma que culminam com o controle da expressão gênica e do fenótipo celular. Diversas evidências apontam para um papel importante do núcleo e da cromatina no controle do ciclo celular de eucariotos. O fator de crescimento de fibroblastos 2 bloqueia transitoriamente células tumorais de camundongos nas transições G1àS do ciclo celular e em seguida bloqueia irreversivelmente em G2àM levando ao aparecimento de células com fenótipo senescente. Assim, o objetivo central desse projeto é estudar o papel das proteínas nucleares e da cromatina no ciclo celular e na senescência induzida por FGF2 estudando quantitativamente as alterações no proteoma e fosfoproteoma nuclear. Para tal, pretendemos estabelecer uma plataforma de análise proteômica quantitativa com principal enfoque no estudo do núcleo celular e da cromatina utilizando uma perspectiva de Biologia Sistêmica para análise e interpretação dos dados. Pretendemos ainda analisar em maiores detalhes o padrão de modificações pós traducionais em histonas ao longo do ciclo e senescência celular a fim de investigar se as mesmas podem desempenhar um papel importante no ciclo/senescência. A dinâmica da ligação de proteínas ao DNA ao longo do ciclo celular também será investigada e integrada com a dinâmica das alterações proteômicas a fim de obter uma visão mais completa e sistêmica dos efeitos causados por FGF2 no núcleo. (AU)



Título: Caracterização e controle de mecanismos de internalização celular de nanopartículas

Pesquisador Responsável: Dayane Batista Tada

Vínculo Institucional: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Campus São José dos Campos. Instituto de Ciência e Tecnologia (ICT)

Valor Concedido: R\$1.571.105,70

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.495.722,36

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 5/1/2012 **Término:** 4/30/2016

Resumo: O presente projeto visa à caracterização dos mecanismos de internalização celular de nanopartículas (NPs). Serão identificados os parâmetros das NPs que definem se elas irão penetrar em uma célula e por qual mecanismo. Pesquisas da área demonstram que o mecanismo de internalização celular define a citolocalização das NPs. Isso determinará os efeitos terapêuticos e tóxicos dos materiais. Para os estudos propostos serão preparadas NPs que serão testadas em um modelo de melanoma experimental. Inicialmente, a superfície dessas NPs será modificada com biomoléculas para direcionamento ao tecido tumoral e a determinadas organelas. Ao longo do projeto, as NPs serão aprimoradas de acordo com os resultados obtidos nos experimentos de interação com sistemas biológicos e biomiméticos, bem como nos experimentos de caracterização dos mecanismos de internalização celular. O desenvolvimento de NPs com internalização controlada e citolocalização dirigida, acoplado à compreensão precisa das interações químicas e biomoleculares dessas NPs com sistemas biológicos, consiste no diferencial do presente projeto em relação a pesquisas atuais da área. Estudos aqui propostos podem resultar na obtenção de NPs de alta eficiência para a terapia de melanoma. (AU)



Título: Células-tronco mesenquimais humanas do aparelho reprodutor feminino como vetores na terapia celular: avaliação da migração e do efeito de células expressando a IL-12 murina no modelo de melanoma e carcinoma

Pesquisador Responsável: Tatiana Jazedje da Costa Silva

Vínculo Institucional: Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Biociências (IB)

Valor Concedido: R\$978.540,19

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$933.785,09

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 6/1/2012 **Término:** 6/30/2015

Resumo: As Células Tronco Mesenquimais (CTMs) são definidas como células indiferenciadas multipotentes dotadas de capacidade de auto-renovação e com potencial para se diferenciarem *in vitro* em pelo menos três linhagens distintas que possuem origem embrionária mesodérmica. Constituem um reservatório encontrado dentro do tecido conjuntivo da maioria dos órgãos e estão envolvidas na manutenção e reparação de tecidos ao longo da vida de um indivíduo. Cordão umbilical, polpa dentária, músculo orbicular do lábio, tecido adiposo, e tecidos do aparelho reprodutor feminino (endométrio, sangue menstrual e trompas de falópio) são fontes muito ricas de CTMs, sendo estas últimas isoladas por método não invasivo, ou de material descartado de cirurgias, o que reforça sua potencial utilização em terapias celulares. O efeito imunomodulatório das CTMs e a ausência de rejeição em transplantes, inclusive em xenotransplantes, sugere que estas células possam ser utilizadas em transplantes heterólogos no futuro. Sabe-se que as CTMs secretam fatores que podem ter efeito angiogênico e/ou imunomodulatório, inclusive em xenotransplante de CTMs humanas em modelos animais. Possuem também a capacidade de reconhecer processos inflamatórios e de migrarem para tecidos que sofreram dano, processo denominado homing. A falta de conhecimentos básicos sobre a biologia das diferentes CTMs já isoladas, incluindo a sobrevivência, a migração, a diferenciação e a integração ao tecido alvo quando transplantadas, interfere negativamente nas tentativas de projetar novas terapias utilizando transplantes de CTMs. O papel das CTMs no câncer é ainda controverso, no entanto, vêm-se demonstrando que células tronco migram especificamente para os tecidos tumorais quando transferidas ao animal desenvolvendo tumores. Além da migração específica ao tumor, essas células podem ter ação imunomodulatória e secretar fatores bioativos, que podem ser amplificados com a transfecção de genes específicos. Estudos demonstram que a Interleucina 12 (IL-12) em tratamento sistêmico apresenta poderoso efeito antitumoral *in vivo*, ativando células da resposta imune e induzindo uma resposta protetora antitumoral, mas ao mesmo tempo, induzindo fortes efeitos colaterais indesejáveis devido às altas doses inoculadas para contrapor a intensa e rápida degradação dessa citocina que ocorre *in vivo*. A expressão intratumoral dessa citocina já demonstrou bons efeitos em alguns modelos experimentais... (AU)



Título: Apoptose nas glândulas salivares humanas: avaliação de marcadores na morfogênese e no processo de tumorigênese da glândula utilizando como modelos o adenoma pleomórfico e o carcinoma mucoepidermóide

Pesquisador Responsável: Cláudia Malheiros Coutinho Camillo

Vínculo Institucional: Fundação Antonio Prudente (FAP). A C Camargo Cancer Center

Valor Concedido: R\$607.047,63

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$543.223,24

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 7/1/2012 **Término:** 12/31/2016

Resumo: As glândulas salivares são estruturas complexas formadas por um sistema de ductos e ácinos. Durante todos os processos da morfogênese das glândulas salivares, modulações estruturais nas células, acompanhadas de maturação fenotípica ocorrem e culminam na composição final dessas glândulas. A compreensão desses fenômenos é importante para a elucidação dos mecanismos de tumorigênese nas glândulas salivares e para o entendimento dos componentes das neoplasias derivadas dessas glândulas e, o processo de apoptose desempenha um papel importante na formação do lúmen durante a organogênese de estruturas glandulares, incluindo o desenvolvimento das glândulas salivares. A baixa incidência dos tumores de glândula salivar, aliada à grande quantidade de lesões diferentes presentes neste grupo faz do diagnóstico destas lesões uma atividade desafiadora. Por isso, a identificação de marcadores moleculares de diagnóstico e prognóstico é tão importante, especialmente para este grupo de neoplasias. Neste estudo, iremos investigar a relação entre a expressão de mucinas, marcadores fenotípicos e eventos apoptóticos na formação e determinação de ductos e ácinos de glândulas salivares, utilizando as técnicas de imunistoquímica, imunofluorescência e cultura de células em 3D. Também estudaremos a expressão de proteínas relacionadas a apoptose em tumores de glândula salivar por imunistoquímica e imunofluorescência e expressão de microRNAs relacionados a apoptose por RT-PCR em tempo real. (AU)



Título: Desenvolvimento e produção de radiofármacos emissores de pósitrons com aplicações diagnósticas em oncologia

Pesquisador Responsável: Emerson Soares Bernardes

Vínculo Institucional: Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência e Tecnologia (São Paulo - Estado). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN)

Valor Concedido: R\$2.036.487,63

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.924.703,81

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 9/1/2012 Término: 8/31/2016

Resumo: Radiofármacos são substâncias (fármacos, drogas ou produtos biológicos) marcadas com radionuclídeos, utilizados em Medicina Nuclear com finalidades terapêuticas e diagnósticas em diversas áreas, incluindo a oncologia. Nos últimos 50 anos, centros de pesquisa em Medicina Nuclear têm investido esforços no desenvolvimento e aplicações de novos radiofármacos no campo da medicina. Entretanto, no cenário nacional a pesquisa e desenvolvimento dessas moléculas para uso em PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) tem se mostrado limitado, em parte pelo controle e monopólio da produção de radionuclídeos exercido pela União até 2006. Atualmente, o único radiofármaco para PET produzido no Brasil é um análogo da glicose (2-desoxi-2-18Flúor-D-glicose) marcado com Flúor 18 radioativo (18F-FDG). Embora o 18F-FDG seja utilizado com sucesso no diagnóstico por imagem molecular de vários tipos de câncer, alguns tumores apresentam características metabólicas que desfavorecem a sensibilidade e especificidade do 18F-FDG. Diante do exposto, o principal objetivo deste projeto é a criação de uma linha de pesquisa voltada ao desenvolvimento e produção de novos radiofármacos marcados com 18F para PET, com potencial aplicação no diagnóstico molecular por imagem em oncologia. Com esse objetivo, propomos a síntese de novas moléculas que permitirão: (1) detectar tumores que apresentam a expressão de receptores de Angiotensina II; (2) detectar e calcular a extensão de áreas de hipóxia no microambiente tumoral e; (3) analisar o padrão de glicosilação associado com progressão tumoral in vivo. Além disso, propomos a síntese de radiofármacos já descritos na literatura com a finalidade de estudar a biodistribuição de moléculas envolvidas na progressão tumoral e, de investigar novas formas de terapias anti-tumorais. Cumpre ressaltar que a escolha dos novos radiofármacos a serem desenvolvidos foi pautada em critérios que visam usufruir os recursos existentes e valorizar as competências científicas já estabelecidas no Estado de São Paulo. Já a síntese dos compostos descritos permitirá uma maior integração entre os grupos de pesquisa estabelecidos no complexo HC-FMUSP, além de abrir novas perspectivas de investigação para esses grupos. Visando atingir esses objetivos, um dos grandes desafios a ser ultrapassado é o estabelecimento das condições necessárias para o desenvolvimento de moléculas marcadas com 18F na unidade de pesquisa pré-clínica do SMN-InRad-HC-FMUSP (Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Uma vez vencidos

os desafios, o projeto permitirá o desenvolvimento e capacitação de recursos humanos em diversas áreas do conhecimento (Química, Farmácia, Física, Biologia, Medicina), além de impulsionar a pesquisa em diagnóstico molecular por imagem no InRad-HC-FMUSP e no Estado de São Paulo. (AU)



Título: Avaliação da compartimentalização da PTEN na neurogênese e plasticidade sináptica influenciadas por fatores ambientais

Pesquisador Responsável: Elisa Mitiko Kawamoto Iwashe

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

Valor Concedido: R\$1.397.308,65

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.339.317,44

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 1/1/2013

Término: 12/31/2016

Resumo: Estudos sugerem que não somente fatores genéticos, mas também ambientais podem influenciar aspectos como neurogênese e plasticidade sináptica. Entender os mecanismos pelos quais isso ocorre pode trazer benefícios no tratamento ou até mesmo na prevenção de doenças relacionadas ao sistema nervoso central (SNC), por exemplo, a restrição dietética e o exercício físico tem demonstrado exercer efeitos benéficos em processos associados ao envelhecimento e doenças como diabetes, cardiovasculares, neurodegenerativas, dentre outras. A PTEN (Phosphatase and tensin homolog on chromosome ten) é mais conhecida como supressor de tumor com funções relacionadas ou não a sua atividade de fosfatase. Estudos tem se concentrado em investigar mecanismos da PTEN associados a tumorigênese. No entanto, devido as características abrangentes desta fosfatase podendo influenciar a proliferação, sobrevivência e migração celular, a PTEN também está envolvida na neurogênese e provavelmente atuando na plasticidade sináptica. A sua localização pode ser tanto citosólica quanto nuclear, mas sua função no núcleo ainda é pouco entendida. Este projeto visa estudar os efeitos da PTEN em diferentes compartimentos celulares (citoplasma/núcleo) na neurogênese e na plasticidade sináptica influenciados por fatores ambientais como dieta intermitente e exercício físico no hipocampo de camundongos knockouts condicionados da PTEN. Os resultados deste estudo podem contribuir para o melhor entendimento de vias ou mecanismos de sinalização direta ou indiretamente envolvidas com a neurogênese e a plasticidade sináptica, o que pode auxiliar na busca de novas abordagens para o tratamento de doenças associadas a deleção ou mutação no gene da PTEN como acontece em alguns tumores, e possivelmente em doenças relacionadas ao SNC. (AU)



Título: Nitronas e hidroxilaminas com potencial farmacológico: síntese, prospecção da atividade antioxidante e estudos celulares

Pesquisador Responsável: Artur Franz Keppler

Vínculo Institucional: Universidade Federal do ABC (UFABC). Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH)

Valor Concedido: R\$907.728,93

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$721.817,02

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 3/1/2013 Término: 2/28/2017

Resumo: Foi postulado que o acúmulo de proteínas oxidadas e de DNA mitocondrial danificados são fatores que contribuem ativamente para o processo de envelhecimento. A resposta fisiológica para o avanço da idade é o aumento exponencial na incidência de enfarto, derrames, câncer, Alzheimer e Parkinson. Apesar de não existir um elo entre essas doenças, evidências experimentais indicam que espécies radicalares participam ativamente no desencadeamento das mesmas. O objetivo deste projeto é sintetizar uma série de moléculas inéditas contendo os grupos funcionais nitrona e hidroxilamina, os quais apresentam atividade farmacológica frente a modelos de eventos fisiológicos e doenças relacionadas ao estresse oxidativo. O presente projeto tem como foco a síntese orgânica aplicada, levando em consideração aspectos farmacológicos e mercadológicos, cuja essência é o emprego de uma abordagem sintética onde aminoácidos, fármacos comerciais e peptídeos serão utilizados como plataformas sintéticas. Como o efeito fisiológico e farmacológico de nitronas e hidroxilaminas ainda não está estabelecido, serão realizados estudos comparativos entre essa biblioteca de novas moléculas com nitronas, hidroxilaminas e antioxidantes de referência, para avaliar a relação estrutura/atividade farmacológica dessas novas moléculas, de acordo com o grau de proteção oferecido quando um modelo celular estiver exposto à danos oxidativos induzidos. (AU)



Título: Caracterização molecular das proteínas S6Ks na obesidade e em suas doenças associadas

Pesquisador Responsável: Fernando Moreira Simabuco

Vínculo Institucional: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA)

Valor Concedido: R\$1.937.798,32

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.817.869,68

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 3/1/2013 Término: 8/31/2017

Resumo: Nos últimos anos, o número de pessoas obesas no mundo tem aumentado cada vez mais, o que leva ao aumento também de uma série de doenças associadas à obesidade, tais como, diabetes do tipo II, doenças das artérias coronárias, acidentes vasculares cerebrais, doenças osteo-degenerativas e câncer. Por isso, existe atualmente uma grande demanda para o melhor entendimento dos processos bioquímicos e metabólicos relacionados à obesidade, visando sempre à geração de conhecimento e terapias que melhorem a qualidade de vida do ser humano. A via de transdução de sinal da proteína mTOR tem sido, nos últimos anos, associada ao controlador do balanço energético do organismo, funcionando ora como um sensor da quantidade de nutrientes disponível ora como um sinalizador para o gasto ou armazenamento dessa energia. O presente projeto de pesquisa visa estudar em detalhes as funções moleculares e celulares de uma família de proteínas efetoras da via de mTOR, as proteínas quinases S6Ks, também relacionadas à obesidade e suas doenças associadas. Dentre as questões em aberto, daremos enfoque para o estudo bioquímico das diferentes isoformas de S6Ks, o papel celular dessas proteínas na regulação do gasto/armazenamento de energia e a função dessas proteínas no controle metabólico do organismo. Um grande esforço do projeto será a caracterização dos diferentes interactomas de cada uma das isoformas de S6Ks. Além disso, o papel dessas diferentes isoformas em câncer será em particular abordado, usando o câncer de próstata como modelo. Diferentes tipos celulares e tecidos serão estudados a fim de se ter uma visão global do papel das S6Ks no organismo. (AU)



Título: Biomarcadores na Doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve: estudo de métodos de ressonância magnética funcional e marcadores líquóricos e plasmáticos

Pesquisador Responsável: Marcio Luiz Figueredo Balthazar

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

Valor Concedido: R\$537.166,52

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$497.477,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 4/1/2013 **Término:** 3/31/2016

Resumo: A doença de Alzheimer (DA) é uma das condições clínicas que mais têm aumentado sua prevalência, sobretudo pelo envelhecimento da população. É também, dentre as doenças mais prevalentes, aquela que não tem prevenção efetiva ou tratamento eficaz. Assim, um dos aspectos mais relevantes em relação à pesquisa da DA é o desenvolvimento de biomarcadores que possam caracterizar esta doença de forma precoce, visando um melhor manejo com os fármacos atuais e com a perspectiva de surgimento de novas drogas que possam interferir na sua história natural. Os critérios mais recentes para diagnóstico da DA (NIA- Alzheimer's Association 2011) já incluem alguns biomarcadores, o que torna imperativo o seu estudo em nosso país. Neste projeto, os principais objetivos são: 1) iniciar uma nova linha de pesquisa translacional em DA em nossa Instituição, que promova pesquisas em vários aspectos da doença. De forma específica, o estudo de mecanismos fisiopatológicos como dosagem de proteína beta-amiloide e proteínas tau total e tau fosforilada no LCR e marcadores inflamatórios como as interleucinas (IL) 1, IL 6, IL 10, IL 12, IL 18, fator de necrose tumoral alfa, alfa1-antiquimotripsina e TGF² em plasma e LCR. 2) A criação de condições para que nosso centro participe ativamente da versão brasileira do Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI - Brasil), em fase de discussão pela Academia Brasileira de Neurologia. De forma específica, estudaremos técnicas de neuroimagem funcional e estrutural. A Ressonância Magnética funcional é um método com alto potencial para tornar-se um biomarcador de imagem, com a utilização do método sem tarefa cognitiva (conectividade funcional intrínseca), no qual é possível identificar a integridade de conexão de determinadas redes neurofuncionais. Pretendemos correlacionar este método com neuroimagem estrutural (volumetria, morfometria baseada em voxels, tratografia, espessura cortical). Todos estes dados serão avaliados em conjunto com variáveis cognitivas, neuropsiquiátricas e funcionais. Este projeto caracteriza uma nova linha de pesquisa em nossa Instituição e pode contribuir de forma importante para a criação de uma rede nacional de neuroimagem na DA nos moldes da ADNI, que existe nos EUA, Europa e Japão. (AU)



Título: Evolução da lesão renal aguda e crônica em ratos submetidos ao pré-condicionamento físico: participação do endotélio

Pesquisador Responsável: Heloísa Della Coletta Francescato

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

Valor Concedido: R\$1.062.721,45

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.008.153,37

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 4/1/2013 **Término:** 3/31/2016

Resumo: As células progenitoras endoteliais (CPEs) podem participar na regeneração das células endotéliais e na neovascularização por vias diretas ou indiretas. A quantidade de CPEs circulantes é influenciada por vários fatores, como diferentes estágios de doença, medicação, idade, nível de condicionamento físico e é um preditor independente da progressão da doença e de eventos cardiovasculares. Estudos clínicos e experimentais durante os últimos 10 anos demonstram claramente que o treinamento físico tem efeitos benéficos na função endotelial e fornecem evidências sólidas de que podem induzir a mobilização das CPEs a partir da medula óssea, assim influenciando possivelmente a regeneração da camada de células endoteliais. Neste estudo avaliaremos a participação do treinamento físico em modelos experimentais de lesão renal aguda (induzida pela administração de cisplatina) e crônica (modelo de nefrectomia 5/6), com foco na participação das CPEs na regeneração do endotélio, no processo inflamatório e na evolução da lesão renal observada nesses animais. Ratos Wistar machos, submetidos ou não previamente a treinamentos físicos em corrida em esteira durante 8 semanas, serão posteriormente injetados com cisplatina (5 mg/kg) ou submetidos à nefrectomia 5/6. A estrutura e função renal, os níveis de angiotensina II, de TGF (transforming growth factor)- β , de MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) e de citocinas pró ou antiinflamatórias [tumor necrosis factor (TNF)- α , interleucina (IL)-1 β ; e IL-10] no tecido renal e na urina, a função endotelial e os níveis de CPEs serão avaliados 5 dias após a injeção de cisplatina ou 15 e 90 dias após a nefrectomia. Portanto, este estudo visa contribuir para o avanço no entendimento da participação da célula endotelial na evolução da lesão renal aguda ou crônica, bem como a influência do pré-treinamento físico nesse processo. (AU)



Título: Moléculas conjugadas peptídeo/quitosana com potencial farmacológico: síntese, prospecção de atividade em sistemas miméticos de membrana e avaliações em células

Pesquisador Responsável: Marcia Perez dos Santos Cabrera

Vínculo Institucional: Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus de São José do Rio Preto. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE)

Valor Concedido: R\$983.890,65

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$863.952,73

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 5/1/2013 **Término:** 4/30/2018

Resumo: O uso de peptídeos antimicrobianos em antibioticoterapia tem dentre suas vantagens principais a reduzida possibilidade de desenvolvimento de resistência, uma vez que o alvo são os fosfolípidios constituintes da membrana celular. Mecanismos de seletividade na ação de peptídeos bioativos vêm sendo investigados como forma de dirigir otimizações estruturais que aperfeiçoem suas ações terapêuticas, minimizando efeitos tóxicos ou indesejáveis. Por outro lado, estudos em membranas modelo têm evidenciado que as características relacionadas à composição lipídica da bicamada são importantes na seletividade e na compreensão dos fenômenos ligados a essa interação. Quitosana e seus derivados catiônicos também modificam propriedades de bicamadas lipídicas através de mecanismos de ação ainda não conhecidos. Este projeto propõe sintetizar e caracterizar uma série de moléculas inéditas, conjugadas de peptídeos antimicrobianos e/ou tumorocidas e quitosanas modificadas, para se obter maior eficiência em sua ação biológica aliada à menor toxicidade. Como peptídeos, quitosanas e outras moléculas anfífilas que atuam sobre a matriz fosfolipídica não têm seus mecanismos completamente elucidados, a interação com bicamadas lipídicas será estudada para avaliar a relação composição/estrutura/atividade dessas novas moléculas sobre modelos de membranas celulares como forma de orientar modificações nesses conjugados. A seguir estudos de citotoxicidade e atividade biológica in vitro orientarão a seleção dos melhores conjugados para futuros estudos in vivo. (AU)



Título: Retrocópias: origens, polimorfismos e variações somáticas

Pesquisador Responsável: Pedro Alexandre Favoretto Galante

Vínculo Institucional: Sociedade Beneficente de Senhoras (SBSHSL). Hospital Sírio-Libanês

Valor Concedido: R\$1.872.974,97

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.197.637,46

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 5/1/2013 **Término:** 12/31/2017

Resumo: O aprimoramento das técnicas de sequenciamento de DNA e das análises computacionais em larga escala vem permitindo o estudo de características genômicas até então pouco ou nunca exploradas. Dentre essas características, aquelas relacionadas à duplicação gênica merecem um destaque especial. Por exemplo, hoje sabemos que a duplicação gênica, além de gerar variações na estrutura genômica, está relacionada ao surgimento de características espécie-específicas e a uma maior ou menor propensão a certas doenças genéticas. Entre os mecanismos moleculares responsáveis por estes eventos, o que se baseia na duplicação gênica mediada pela geração de retrocópias de moléculas de RNAs mensageiros é o menos estudado, e boa parte de suas características e funções ainda são desconhecidas. De maneira geral, atualmente sabemos que: i) eventos de retroduplicação foram frequentes na evolução de certas espécies, tais como roedores e primatas; ii) algumas retrocópias são funcionais e importantes para um estado normal de um célula e organismo; iii) existem retrocópias relacionadas à tumorigenese, tais como o PTENP1, em humanos. Porém, todas estas características já conhecidas precisam ser mais e melhor estudadas. Sabendo disto, estamos propondo este projeto, o qual pretende fazer um estudo sistemático e extensivo das retrocópias através da análise de suas características evolutivas, polimórficas e do seu papel em patologias, com foco em alguns tumores humanos. Para isso, utilizaremos o enorme repertório de dados disponíveis publicamente, tais como o genoma humano de referência, genomas de outros organismos, genomas do projeto 1000 Genomes e dos projetos TCGA e ICGC. Também utilizaremos dados de transcriptomas e pretendemos gerar localmente alguns conjuntos de sequências. Toda esta quantidade gigantesca de informação será integrada e analisada através de ferramentas de bioinformática (pipelines) construídas especificamente para a identificação de eventos de retroposição que cuja existência nos diferentes genomas analisados será validada experimentalmente. Também pretendemos desenvolver uma metodologia de identificação de retrocópias somáticas através de uma plataforma de captura de sequências. No final, esperamos contribuir para entendermos mais e melhor o papel fisiológico das retrocópias, assim como parte de sua história evolutiva, suas características polimórficas na população humana e o seu papel em alguns tumores humanos. (AU)



Título: Elastografia, ultrassonografia com contraste por microbolhas e Doppler como métodos de diagnóstico das neoplasias mamárias, afecções prostáticas e testiculares em cães

Pesquisador Responsável: Marcus Antônio Rossi Feliciano

Vínculo Institucional: Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus de Jaboticabal. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV)

Valor Concedido: R\$927.021,09

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$847.882,84

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 7/1/2013 **Término:** 6/30/2017

Resumo: O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia ou não das técnicas de elastografia, ultrassonografia com contraste por microbolhas e Doppler para o diagnóstico de neoplasias mamárias, doenças prostáticas e testiculares em cães. Os animais utilizados serão divididos em grupos experimentais: 1) Grupo Controle - Grupo 1 (GN1) com 100 machos saudáveis e Grupo 2 (GN2) com 100 fêmeas hípidas; 2) Pacientes com Neoplasia Mamária (300 neoplasias mamárias) - Grupo 1 (GT1), tumor mamário com características benignas e Grupo 2 (GT2), tumor mamário com características malignas; 3) Pacientes com Afecções Testiculares (100 animais adultos); e 4) Pacientes com Afecções Prostáticas (100 cães adultos). Após a realização de exames prévios, os animais serão submetidos aos exames ultrassonográfico convencional, Doppler colorido e estudo pulsado, elastografia (avaliação quantitativa e qualitativa) e ultrassonografia com contraste por microbolhas dos tecidos avaliados, com a utilização do aparelho ultrassonográfico ACUSON S2000/SIEMEN e softwares específicos. Em seguida, os tecidos serão biopsados e encaminhados processamento e diagnóstico histopatológico, para comparação com os achados de imagem. O delineamento experimental será inteiramente casualizado e se utilizará nível de significância de 5% para todos os testes realizados. (AU)



Título: Receptores ativados por proteases (PARs) no complexo dentina-polpa: identificação, modulação e sinalização celular durante o desenvolvimento da doença cárie

Pesquisador Responsável: Fábio Dupart Nascimento

Vínculo Institucional: Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). Campus da Sede Mogi das Cruzes

Valor Concedido: R\$1.906.748,62

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.273.673,68

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 8/1/2013

Término: 7/31/2018

Resumo: Os vários mecanismos pelos quais as enzimas proteolíticas podem regular as funções celulares começaram a ser elucidados apenas no final da década de 60, quando a produção ou degradação de peptídeos biologicamente ativos foi descrita. Desde então as proteases vêm exercendo um novo papel no metabolismo das células, agindo como se fossem hormônios mediadores em processos de sinalização celular. A busca por um receptor que pudesse ser ativado por meio da hidrólise de sua porção extracelular e, posteriormente, desencadear uma cascata de sinalização trouxe à literatura mundial um tipo especial de receptores acoplados à proteína-G (GPCRs), chamados receptores ativados por proteases (PARs). Estes receptores são responsáveis por mediar importantes respostas nos processos de homeostasia, trombose, inflamação, desenvolvimento embrionário e na patogênese de alguns tipos de câncer. Nada se sabe, até o momento, sobre a presença e o papel desta família de receptores no complexo dentina-polpa. O objetivo deste trabalho é avaliar a presença e a modulação destes receptores em três modelos experimentais distintos: células odontoblásticas estabelecidas em cultura, tecido pulpar adulto e odontoblastos diferenciados a partir de células-tronco adultas do tecido pulpar. Para tanto, serão realizados ensaios de gene Microarray, testes de expressão gênica e proteica e ensaios enzimológicos utilizando peptídeos com fluorescência apagada. O desenvolvimento deste projeto de pesquisa contribuirá, sobremaneira, para um melhor entendimento do processo de desenvolvimento da doença cárie. (AU)



Título: Ácidos graxos W3 e W9 no bloqueio de vias inflamatórias através do receptor GPR120: uma abordagem multi-orgânica

Pesquisador Responsável: Dennys Esper Corrêa Cintra

Vínculo Institucional: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA)

Valor Concedido: R\$2.935.630,98

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.797.120,20

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 11/1/2013 **Término:** 10/31/2016

Resumo: A obesidade é atualmente o mais grave dos problemas de saúde pública, sendo considerada uma doença fora de controle. Agregada à obesidade, uma constelação de doenças como resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia, aterosclerose e, entre outras, alguns tipos de câncer, são responsáveis por elevados índices de mortalidade ou incapacitação funcional. Estas enfermidades apresentam o fenômeno inflamatório, crônico e de baixo grau como denominador comum, o qual pode atuar como iniciador ou intensificador na gênese destes distúrbios metabólicos. Da atual compreensão destes fenômenos surgiu o termo "metainflamação", onde peptídeos pró-inflamatórios encontram-se presentes e são os responsáveis pela orquestração molecular que culmina no caos metabólico. Atualmente foi identificado no fígado e tecido adiposo de roedores o receptor 120, acoplado à proteína G (GPR-120), bem como sua cascata sinalizadora intracelular. Este receptor é responsável pelo reconhecimento dos ácidos graxos insaturados ômega-3 (W3) e ômega-9 (W9), e pela mediação das potentes respostas anti-inflamatórias exercidas por estes compostos. Substâncias sintéticas agonistas desse receptor são conhecidas, o que abre, por sua vez, grande potencial para seu uso terapêutico desde que desvendados os intrincados mecanismos celulares que regulam essa função. Recentemente, nosso grupo demonstrou a existência e funcionalidade desse receptor e seu mecanismo no SNC, onde o tratamento com W3 e 9 foi capaz de restaurar o controle da fome e reverter a resistência à insulina em neurônios controladores da fome e termogênese, em animais obesos e diabéticos. A proposta deste trabalho é demonstrar a existência e funcionalidade deste receptor em outros tecidos periféricos como músculo, fígado, adiposo, aorta, pulmão e retina, além do perfil da resposta imunológica sistêmica, à qual é profundamente afetada pela obesidade e diabetes. Diversos trabalhos demonstram a atuação dos ácidos W3 e 9 nesses tecidos, melhorando condições de aterosclerose, asma, retinopatias e imunossupressão, contudo, o mecanismo que coordena tais fenômenos continua incompreendido. (AU)



Título: Desenvolvimento de glicoconjugados de mucinas com aplicações diagnósticas e terapêuticas em distrofias musculares e câncer

Pesquisador Responsável: Vanessa Leiria Campo

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

Valor Concedido: R\$714.032,60

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$530.184,05

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 1/1/2014 Término: 12/31/2017

Resumo: Mucinas de \pm -dístroglicana (\pm -DG) hipoglicosiladas estão diretamente envolvidas em processos patológicos como distroglicanopatias ("Congenital Muscular Dystrophies"- CMDs) e tumores epiteliais, enquanto estruturas O-glicopeptídicas de Antígenos Carboidratos Associados a Tumor ("TACAs"), presentes em mucinas de células malignamente transformadas, são superexpressas em diversos tipos de tumores, sendo consideradas potenciais alvos para o desenvolvimento de vacinas sintéticas antitumorais. Atualmente, não há terapias disponíveis para o tratamento de CMDs e o diagnóstico para estas distroglicanopatias é baseado, principalmente, em manifestações clínicas associadas a métodos limitados de imunohistoquímica. Em se tratando de tratamento e diagnóstico de tumores, no Brasil, as pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de vacinas sintéticas antitumorais e ao uso de anticorpos monoclonais ainda são bastante incipientes e defasadas em relação a outros países desenvolvidos. Desta forma, este projeto tem como objetivo fundamental a implantação de uma nova linha de pesquisa transdisciplinar em Glicobiologia na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP-USP), direcionada à síntese química de glicoconjugados miméticos de mucinas de \pm -DG e de mucinas tumorais ("TACAs") como ferramentas para a elaboração de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas frente a distrofias musculares e câncer. A consolidação desta proposta deverá ser alcançada mediante a utilização de diferentes métodos de síntese em solução e em fase sólida de glicopeptídeos, associados a ensaios biológicos envolvendo a obtenção de anticorpos anti- \pm -DG e anti-TACAs por Phage Display, e a ligação dos mesmos a radioisótopos; e ensaios de imunização de modelos murinos e de citometria de fluxo para avaliação de glicopeptídeo de TACAs como potencial vacina antitumoral. (AU)



Título: Alcalóides oxindólicos de *Uncaria tomentosa*: estudos biossintéticos e obtenção de análogos por biossíntese dirigida pelo precursor

Pesquisador Responsável: Adriana Aparecida Lopes

Vínculo Institucional: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Campus Ribeirão Preto

Valor Concedido: R\$1.121.212,95

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$959.024,31

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 1/1/2014 **Término:** 12/31/2017

Resumo: Produtos naturais e seus derivados representam uma das alternativas de sucesso na descoberta de novos fármacos. Entre algumas das principais abordagens para a diversificação da estrutura de um produto natural estão a semi-síntese e a biotransformação. Outra forma para se diversificar a biossíntese de produtos naturais esta relacionada com modificações diretas ou indiretas no organismo produtor, através da adição de precursores não naturais no meio de cultura, abordagem chamada de biossíntese dirigida pelo precursor. Este projeto de pesquisa propõe o uso de biossíntese dirigida pelo precursor para a obtenção de análogos dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos, que apresentam importantes propriedades antitumorais, utilizando micropropagação "in vitro" de *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). O meio de cultivo do vegetal será suplementado com diferentes análogos do triptofano, o precursor indólico importante da rota biossintética dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos (AOP). Informações sobre a biossíntese dos AOP a serem modificados são de fundamental importância para conhecimento das rotas biossintéticas envolvidas. Dessa forma, estudos utilizando precursores enriquecidos, no caso 1-13C-D-glicose, são importantes para o conhecimento das rotas biossintéticas operantes, especialmente a rota terpenoídica, que pode ocorrer via mevalonato (MVA) e/ou via da triose-piruvato (MEP). Todos os alcalóides análogos obtidos por biossíntese dirigida, assim como os naturais, serão submetidos à avaliação da atividade antitumoral e anti-inflamatória. Desta forma, este projeto tem como objetivo fundamental a implantação de uma nova linha de pesquisa interdisciplinar em Biossíntese no Departamento de Biotecnologia Vegetal da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). A consolidação desta proposta deverá ser alcançada mediante a utilização de biossíntese dirigida pelo precursor visando à obtenção de análogos dos alcalóides oxindólicos de *Uncaria tomentosa*, que serão avaliados em ensaios antitumorais e anti-inflamatório visando ampliar as opções terapêuticas. (AU)



Título: Alterações biológicas das pectinas de mamão com possíveis benefícios à saúde humana

Pesquisador Responsável: Joao Paulo Fabi

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

Valor Concedido: R\$1.553.939,12

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$708.592,16

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 3/1/2014

Término: 2/28/2018

Resumo: Os frutos carnosos são ricos em fibras alimentares solúveis, e o seu consumo pode trazer benefícios à saúde humana diminuindo a incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como alguns tipos de câncer. As fibras solúveis dos frutos são principalmente constituídas pelas pectinas, cujos galactanos inibem a proteína pró-metastática galectina-3 in vitro e in vivo, reduzindo a proliferação de células cancerígenas. Quando ingeridas, as pectinas também podem ser fermentadas aumentando o número de espécies de bactérias benéficas ao organismo. Além disso, a fermentação produz compostos de reconhecida ação sistêmica, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), cuja produção está diretamente relacionada à diminuição da incidência de câncer de cólon. Devido ao mamão ser um fruto carnosos, com grandes quantidades de fibras solúveis na forma de pectinas ricas em galactanos, o presente projeto tem como principal objetivo estabelecer uma relação entre a estrutura química das pectinas de mamões e os possíveis efeitos benéficos de seu consumo à saúde. Para tanto, experimentos envolvendo tratamento de culturas de células com as pectinas de mamões, a fermentação colônica in vitro das pectinas e o metagenoma resultante dessa fermentação, além do estudo dos efeitos de tratamentos enzimáticos controlados das pectinas ("engenharia de fibras alimentares"), facilitariam o entendimento desses possíveis efeitos benéficos. Dessa maneira, os resultados obtidos poderiam abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de alimentos funcionais derivados das pectinas de frutas. (AU)



Título: Caracterização genética, controle de sexo e transplantes de células germinativas em estoques cultivados de salmonídeos da Estação Experimental de Salmonicultura de Campos do Jordão

Pesquisador Responsável: Ricardo Shohei Hattori

Vínculo Institucional: Secretaria de Agricultura e Abastecimento (São Paulo - Estado). Departamento de Descentralização do Desenvolvimento (APTA Regional)

Valor Concedido: R\$1.530.133,92

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.419.582,78

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 4/1/2014 **Término:** 3/31/2018

Resumo: A salmonicultura no Brasil é realizada em áreas montanhosas da região Sul-Sudeste e a produção é composta basicamente pela truta arco-íris *Oncorhynchus mykiss*. A produção nacional é relativamente pequena quando comparada com grandes nações produtoras como o Chile e Noruega e atende principalmente à demanda de restaurantes e hotéis locais. A Estação Experimental de Salmonicultura de Campos do Jordão possui diversas linhagens de truta arco-íris, cada qual com caracteres específicos para cada sistema de produção e/ou finalidade, que associadas a técnicas de triploidia, hibridização e controle de sexo permitiram a produção e fornecimento de ovos embrionados/alevinos com caracteres que refletem em maior produtividade para os truticultores locais. No entanto, tendo em vista o crescente aumento da demanda por ovos embrionados e alevinos, impulsionado pelo desenvolvimento de novos produtos como a "truta salmonada" e o "caviar de truta", torna-se necessário desenvolver novas linhagens, otimizar a produção dos estoques atuais, além de direcionar os cruzamentos com base em marcadores genéticos. Nesse contexto, o presente projeto visa (1) desenvolver marcadores genéticos para distinguir cada linhagem de truta, além de caracterizar as respectivas relações filogenéticas entre as linhagens assim como monitorar o nível de consanguinidade das mesmas, (2) otimizar o protocolo de produção de animais XXB utilizando o gene determinante de sexo sdY em salmonídeos para triagem de animais sexo-revertidos hormonalmente e (3) desenvolver os protocolos da técnica de barriga de aluguel (surrogate broodstock) usando as diferentes linhagens de salmonídeos. (AU)



Título: Interações biológicas de uma biblioteca de nanopartículas de ouro com aplicações na nanomedicina

Pesquisador Responsável: Alioscka Augusto Sousa

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

Valor Concedido: R\$1.671.964,27

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.074.453,87

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 4/1/2014 **Término:** 3/31/2019

Resumo: Nanopartículas de ouro (AuNPs) ultrapequenas possuem uma arquitetura definida formada por um núcleo de ouro menor que 3 nm e uma monocamada passivante de moléculas orgânicas. Estas nanoestruturas vem sendo atualmente investigadas no campo da nanomedicina visando o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento de doenças graves, como o câncer. Entretanto, um dos principais desafios na área consiste em compreender como características sintéticas das AuNPs, tais como diâmetro e composição de superfície, podem ser moduladas visando a obtenção de respostas biológicas controladas. Logo, este projeto propõe o desenvolvimento de um método simples e flexível para a síntese de uma biblioteca de AuNPs ultrapequenas, altamente uniformes, e com variadas propriedades físico-químicas. O método de síntese será baseado na passivação das nanopartículas com uma monocamada de tripeptídeos, permitindo o controle preciso da sua química de superfície por meio dos grupos funcionais presentes nos 20 aminoácidos naturais. Interações biológicas *in vitro* das AuNPs da biblioteca com proteínas e células serão então mapeadas em função das diversas propriedades físico-químicas das partículas. Estes experimentos deverão estabelecer como a composição de superfície das AuNPs poderá ser precisamente modulada com tripeptídeos visando a obtenção de respostas biológicas controladas. Além do seu potencial de utilização em nanomedicina, as AuNPs da biblioteca deverão também constituir excelentes sistemas modelo para auxiliar na decodificação de processos biológicos fundamentais. (AU)



Título: Estudo genético da via proteolítica da matriptase em câncer de cabeça e pescoço

Pesquisador Responsável: Katiuchia Uzzun Sales

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

Valor Concedido: R\$2.353.101,62

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.148.847,83

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 8/1/2014 **Término:** 7/31/2018

Resumo: O câncer de cabeça e pescoço (HNSCC) é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo e acomete cerca de 500.000 pacientes ao ano. A matriptase, uma protease da família das serino proteases transmembrana do tipo II (TTSPs), induz, peculiarmente, a transformação maligna, quando expressa em células-tronco epiteliais. Como recentemente demonstrado, a ativação proteolítica do pro-HGF (pro-hepatocyte growth factor) pela matriptase e a consequente ativação da via de sinalização do PI3K-Akt-mTor constituem um dos mecanismos moleculares pelo qual essa protease estimula a transformação maligna. Um segundo componente essencial para a atividade oncogênica da matriptase é a super-expressão de citocinas inflamatórias (dependentes do fator de transcrição NFkappaB), que ocorre pela ativação proteolítica do PAR-2 (protease-activated receptor-2) pela matriptase. O HPV (human papiloma virus) emerge nos dias atuais como um importante agente etiológico dos HNSCC; seu potencial oncogênico se deve à expressão de duas proteínas virais, E6 e E7. Clinicamente, os HNSCC causados por HPV são de melhor prognóstico. Além disso, em carcinomas de colo de útero, causados quase que exclusivamente pela infecção por HPV, existe uma correlação positiva entre a expressão do inibidor da matriptase HAI-1 (hepatocyte growth factor activator-1), detectada por imunistoquímica, e o melhor prognóstico clínico. Nossos estudos empregarão manipulações genéticas in vivo, análise histológica e molecular de tecidos oriundos de modelos experimentais e biópsias de displasias e carcinomas orais humanos; além disso, realizaremos experimentos com células em cultivo, buscando comparar o efeito de alterações na expressão dos componentes da via proteolítica da matriptase em HNSCC e displasias dependentes da infecção por HPV com tecidos neoplásicos e não neoplásicos livres de infecção viral. (AU)



Título: Sistemas nanoestruturados tópicos para co-localização de agentes quimioterápicos e quimiopreventivos na pele e mama

Pesquisador Responsável: Luciana Biagini Lopes

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

Valor Concedido: R\$1.837.871,25

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.239.541,87

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 9/1/2014

Término: 8/31/2018

Resumo: Considerando-se a elevada incidência mundial de tumores cutâneos e de mama, e a insuficiência de alternativas terapêuticas eficazes e auto-administráveis capazes de localizar agentes ativos nesses tumores (e sítios propensos ao seu desenvolvimento) enquanto limitando sua exposição sistêmica e incidência de efeitos adversos, propomos o desenvolvimento de nanocarreadores tópicos catiônicos para a co-localização de agentes ativos na pele e mama. Devido à diversidade de fatores relacionados ao desenvolvimento e progressão de tumores, propomos desenvolver microemulsões contendo combinações de agentes anti-proliferativos, citotóxicos e moduladores de receptor de estrógeno que, por serem capazes de atuar em vias diversas, promovam a potencialização dos efeitos preventivos ou terapêuticos contra tumores. A carga positiva dos sistemas será conferida por peptídeos anfifílicos catiônicos capazes também de facilitar a transposição de barreiras biológicas. Formulações selecionadas terão seu tipo de estrutura interna, tamanho de partícula, potencial zeta e propriedades reológicas caracterizadas. Em seguida, será estudado como sua composição influencia a permeabilidade cutânea, modula o transportador de efluxo glicoproteína-P (que é expresso na pele e tem papel importante no transporte transdérmico de seus substratos) e afeta o transporte dos ativos na/atraves da pele. Formulações capazes de maximizar a co-localização de combinações específicas de agentes quimioterápicos e quimiopreventivos serão selecionadas para subsequente avaliação do efeito citotóxico em linhagens celulares tumorais, em equivalentes cutâneos de câncer e em modelos de câncer de mama in vivo. (AU)



Título: Influência da bradicinina sobre a osteoclastogênese in vitro e sobre a reabsorção óssea induzida por LPS in vivo

Pesquisador Responsável: Pedro Paulo Chaves de Souza

Vínculo Institucional: Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus de Araraquara. Faculdade de Odontologia (FOAr)

Valor Concedido: R\$2.214.170,13

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.738.385,93

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 11/1/2014 **Término:** 1/31/2018

Resumo: Além do papel clássico de modulação do tônus vascular, o sistema calicreínas-cininas (SCC) está envolvido em diferentes patologias, sendo algumas delas de caráter inflamatório. O processo inflamatório em tecidos vizinhos ao esqueleto leva a reabsorção óssea, e modelos in vitro demonstram que as cininas, pela ativação dos receptores B1 e B2, podem estar envolvidas na reabsorção óssea inflamatória. Contradizendo estes achados, dados de estudos in vivo demonstram um papel inibitório de peptídeos do SCC na reabsorção óssea. Medicamentos que têm como alvo este sistema está disponível para uso clínico para tratamento de hipertensão e angioedema. Portanto, o conhecimento dos mecanismos envolvidos no controle do metabolismo ósseo pelas cininas é fundamental para antevermos os efeitos colaterais que possam vir a surgir associados ao uso destes medicamentos ou para se aventar novas propostas terapêuticas. Sendo assim, o objetivo deste estudo é avaliar o papel da bradicinina sobre a reabsorção óssea induzida por LPS in vivo e avaliar o papel deste peptídeo na osteoclastogênese in vitro. (AU)



Título: Neoplasias mamárias de cadelas e a teoria das células-tronco cancerosas: uma abordagem comparada e translacional

Pesquisador Responsável: Heidge Fukumasu

Vínculo Institucional: Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (FZEA)

Valor Concedido: R\$1.836.551,42

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$800.731,46

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 12/1/2014 **Término:** 11/30/2018

Resumo: Câncer é uma das maiores preocupações na área médica atualmente e por isso é um dos principais assuntos pesquisados. Nos cães, o câncer é responsável por cerca de 50% das mortes dos animais que têm mais de 10 anos de idade. Tumores de mama são os mais frequentes em mulheres (32%) assim como nas cadelas, onde correspondem a 52%. As neoplasias mamárias em cães e humanos apresentam diversas semelhanças como perfil histológico, genético, alvos moleculares, comportamento biológico e resposta a terapias convencionais, o que torna muito interessante a caracterização destas neoplasias espontâneas além de tornar possível a integração dos animais de companhia com câncer no desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos para humanos, acelerando este processo custoso e demorado. Sendo assim, o objetivo deste projeto é buscar de forma lógica e coerente, baseando-se em hipóteses atuais e utilizando ferramentas modernas, compreender a complexa biologia do desenvolvimento das neoplasias mamárias de cadelas possibilitando desta forma a determinação acurada e rápida de novos biomarcadores preditivos e de diagnóstico, além de gerar novos alvos moleculares que visem o tratamento e quiçá, a prevenção destas neoplasias. (AU)



Título: Investigação do papel das células-tronco de câncer e do microambiente no processo de transição epitélio-mesenquimal, invasão e metástase do carcinoma epidermóide de boca

Pesquisador Responsável: Camila de Oliveira Rodini Pegoraro

Vínculo Institucional: Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB)

Valor Concedido: R\$1.994.859,36

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.318.838,59

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2015 **Término:** 1/31/2019

Resumo: Evidências recentes mostraram que há uma ligação entre as células-tronco de câncer (CSC) e o processo de transição epitélio-mesenquimal (TEM), de forma que as CSC são mais migratórias e exibem maior potencial metastático comparado com as demais células tumorais. Sabe-se, ainda, que o processo de TEM é aumentado durante a hipóxia e por citocinas inflamatórias, que correspondem a influências ambientais comuns nos tumores. Nesse contexto, o objetivo deste estudo é determinar os fatores que influenciam o comportamento das CSC em TEM, assim como investigar se sua assinatura molecular pode ser utilizada para a identificação de biomarcadores que possam ser utilizados como fatores prognósticos ou para escolha do tratamento. Para este fim, diferentes marcadores relacionados com CSC (CD44, P75NGFR, BMI-1 e ALDH-1), TEM (vimentina, Snail, Axl, E/N-caderina e Twist1), macrófagos (CD68, CD163 e F4/80) e via do TGFB1 serão avaliados por meio de imuno-histoquímica em tecidos de CEC primário e linfonodos metastáticos correspondentes. Os níveis de expressão de CD44 e ESA também serão avaliados por meio de citometria de fluxo em amostras teciduais frescas, sendo todos esses dados posteriormente relacionados com parâmetros clínico-patológicos. As células tumorais circulantes no sangue periférico de pacientes com CEC de boca avançado serão paralelamente isoladas, quantificadas e caracterizadas em relação ao seu fenótipo de CSC e TEM. Por fim, a relação funcional entre macrófagos associados ao tumor (MAT), CSC e fenômeno de TEM será investigada em relação à capacidade invasiva das diferentes subpopulações de CSC (em TEM ou não), isoladas por separação celular por meio de citometria de fluxo, utilizando-se ensaios de co-cultivo indireto e ensaios de invasão. O papel de citocinas liberadas pelos MAT, assim como de TGFB1, será especificamente avaliado por meio de ensaios de silenciamento ou superexpressão gênica. (AU)



Título: Investigação da participação da quinase reguladora de fatores de splicing (KIS) na leucemogênese utilizando modelo murino de transplante de medula óssea

Pesquisador Responsável: Leticia Fröhlich Archangelo

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

Valor Concedido: R\$1.403.228,39

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$931.727,94

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2015 **Término:** 1/31/2019

Resumo: KIS (UHMK1) é uma quinase que interage e fosforila os fatores de splicing SF1 e SF3b1. Sua deleção leva a expressão alterada de genes, aumento da relação pré-mRNA/mRNA e à menor fosforilação de SF1, sugerindo que KIS tenha um papel na maturação do mRNA através da fosforilação dessa proteína. As proteínas SF1 e SF3b1 são importantes para o reconhecimento das regiões 3' dos íntrons durante os estágios iniciais na formação do spliceossomo. Mutações somáticas em genes relacionados a splicing, incluindo SF1 e SF3b1, foram recentemente descritas em doenças hematológicas, consolidando os defeitos na maquinaria de splicing como um novo mecanismo na leucemogênese. Adicionalmente a mutações e expressão aberrante, alterações no padrão de fosforilação das proteínas de splicing podem impactar o funcionamento ou eficiência do splicing. Dados de nosso grupo mostram KIS aumentado em LMA. Nossa hipótese é que KIS participe na leucemogênese e isto ocorra via fosforilação desregulada dos fatores de splicing SF1 e/ou SF3b. O objetivo do trabalho será (i) investigar o papel de KIS na leucemogênese e (ii) implementar na instituição a metodologia de transplante de medula óssea em camundongos. Este modelo animal permite a investigação de oncogenes durante o processo leucemogênico, portanto sua implementação contribuirá com diversos projetos da instituição. Para atingirmos nossos objetivos KIS será utilizado como molécula piloto, sendo clonado no vetor retroviral MSCV modificado (MIY). Retrovírus MIY-KIS produzido servirá para transduzir células-tronco hematopoiéticas murinas que, super-expressando KIS serão utilizadas para transplantes em camundongos e ensaios funcionais in vitro. (AU)



Título: Como a sinalização serotoninérgica epitelial difere dos efeitos de sua síntese neural durante a inflamação associada ou não ao câncer de cólon

Pesquisador Responsável: Vinicius Kannen Cardoso

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

Valor Concedido: R\$1.781.127,17

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.430.474,90

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2015 **Término:** 1/31/2019

Resumo: A serotonina (5-HT) é neurohormônio de efeitos complexos em humanos e demais animais. Sua ação modula o apetite, peristaltismo, sono, aprendizado, memória, humor, crescimento, envelhecimento, reprodução, entre tantos outros eventos. Novas evidências têm sugerido que a origem da expressão de serotonina (5-HT; epitelial ou neural) é um fator determinante para o estabelecimento da doença inflamatória intestinal. Embora a 5-HT tenha sido sugerida como promotora dos tumores de cólon, dados recentes têm demonstrado que a redução de seus níveis colônicos promove a formação de lesões pre-neoplásicas no cólon, enquanto que a elevação endógena de seus níveis reduz tais eventos. Aqui devemos considerar que a inflamação colônica é um dos principais eventos promovendo o processo carcinogênico neste tecido. Portanto, faz-se necessário investigar como a sinalização da 5-HT, a partir de suas diferentes origens, modula a carcinogênese de cólon. Esta hipótese será explorada em experimentos mecanísticos envolvendo a exposição ou não de camundongos a um agente carcinogênico em conjunto com tratamentos farmacológicos. A isto será somada a estratégia de camundongos "knockouts" tanto para a síntese epitelial de 5-HT, quanto para aquela neural. Métodos de biologia molecular serão empregados para determinar a ocorrência de dano gênico, bem como ativação ou silenciamento de mecanismos de reparo da lesão. Estudos específicos de mutação em sequências gênicas explorarão os efeitos das diferentes condições experimentais tanto em lesões iniciais quanto em tumores de cólon. Então, estas múltiplas facetas moleculares lesão ligadas às alterações teciduais da carcinogênese de cólon através de estudos histopatológicos. Desta forma, bases mecanísticas sólidas serão estabelecidas sobre a regulação do sistema serotoninérgico na carcinogênese colônica. Nossos futuros resultados irão revelar potenciais mecanismos e alvos terapêuticos para a "luta" contra o câncer de cólon. (AU)



Título: Modificações pós-traducionais para o diagnóstico de câncer e doenças parasitárias: abordagens metodológicas e implicações biológicas

Pesquisador Responsável: Giuseppe Palmisano

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

Valor Concedido: R\$3.099.776,17

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$843.019,77

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2015 Término: 1/31/2019

Resumo: Um programa de pesquisa inovador será estabelecido com o objetivo de estudar a modulação das modificações pós-traducionais de proteínas (PTMs), tais como fosforilação, glicosilação e oxidação, em condições patológicas, como a metástase do câncer e para o diagnóstico de infecções parasitárias. O projeto será desenvolvido em três linhas de pesquisa: 1) otimização e desenvolvimento de métodos de enriquecimento/análise usando espectrometria de massas para estudar modificações pós-traducionais em diferentes sistemas biológicos; 2) Desenvolvimento de uma estratégia para a extração e análise de proteínas e peptídeos modificados originados do fluido intersticial de câncer de próstata e de tecidos saudáveis; 3) Desenvolvimento de um método de espectrometria de massas para a detecção em fluidos biológicos de biomarcadores de doenças parasitárias com a intenção de estabelecer um método diagnóstico fácil, sensível e robusto capaz de detectar as doenças em seus estágios iniciais. (AU)



Título: Hippo-YAP como uma via de convergência dos sinais bioquímicos e mecânicos provenientes da matriz extracelular durante a morfogênese da glândula mamária e a progressão do câncer de mama

Pesquisador Responsável: Alexandre Bruni Cardoso

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

Valor Concedido: R\$2.497.718,44

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.838.330,20

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2015 **Término:** 1/31/2019

Resumo: O comportamento das células e a homeostase tecidual não são apenas reguladas por sinais químicos solúveis. Fatores microambientais como o arranjo da matriz extracelular (MEC), a geometria tecidual e forças mecânicas são fontes de sinais capazes de determinar o destino de uma célula. A via Hippo-YAP (Hippo é uma cascata de quinases que inativa YAP, um co-ativador de transcrição) regula o crescimento e o tamanho de órgãos e também age em células tronco mesenquimais como um "sensor" de sinais mecânicos do microambiente. Uma análise bioinformática de transcriptomas indica que genes regulados por YAP são diferencialmente expressados durante o desenvolvimento da glândula mamária e a progressão do câncer de mama. Resultados preliminares sugerem que a laminina-111 (LN1), uma proteína da MEC que induz a diferenciação funcional do epitélio mamário, reduz YAP nuclear em células não-malignas. Portanto, a hipótese desse projeto é que Hippo-YAP possa estar envolvido no crescimento controlado e quiescência da glândula mamária, que a LN1 e a viscosidade do microambiente controle a atividade da via na glândula e que estes processos estejam desregulados no câncer de mama. Serão utilizados ensaios fisiologicamente relevantes de cultura 3D que mimetizam a ramificação do epitélio mamário e a progressão do câncer mama em conjunto com técnicas de biologia molecular, bioquímica, bioinformática e microscopia. A expectativa é que a conclusão desse projeto esclarecerá aspectos da regulação da proliferação e invasão celular que são características fundamentais da progressão do câncer, e que essas informações poderão ser utilizadas para o aprimoramento de técnicas de diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença. (AU)



Título: Análise sistêmica do processamento N-terminal e diversidade de proteínas no secretoma de células tumorais

Pesquisador Responsável: André Zelanis Palitot Pereira

Vínculo Institucional: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Campus São José dos Campos. Instituto de Ciência e Tecnologia (ICT)

Valor Concedido: R\$1.296.551,02

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.089.529,64

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 3/1/2015 **Término:** 2/28/2019

Resumo: A busca por biomarcadores tem sido o foco de diversas pesquisas em biologia tumoral, contudo, estes esforços enfrentam importantes desafios, dada a diversidade etiológica de fatores associados a oncogênese. O desequilíbrio na homeostasia celular causado pela oncogênese tem um efeito expressivo no repertório de proteínas secretadas por células tumorais, bem como sobre os eventos fisiológicos de processamento que ocorrem durante a síntese proteica. Neste sentido, a extremidade N-terminal de proteínas eucarióticas, bem como a diversidade de modificações pós-traducionais (PTMs) presentes no a-amino grupo tem importantes implicações em múltiplos processos biológicos, tais como o endereçamento proteico, atividades biológicas e degradação. Além disso, o processamento proteolítico também é responsável pela geração de novos N-terminais proteicos e é considerado um processo de sinalização celular essencialmente irreversível, que afeta uma diversidade de vias biológicas. Na última década, diversos pesquisadores têm utilizado metodologias de análise e aquisição de dados em larga escala (chamadas "ômicas") no intuito de se entender a diversidade dos secretomas celulares, bem como a complexidade das PTMs em diferentes contextos biológicos. Desta forma, o principal objetivo deste projeto é identificar, de forma sistêmica, as modificações presentes no N-terminal das proteínas secretadas por células normais e tumorais em cultura, bem como correlacionar os resultados obtidos em cultura com padrões observados em plasma de pacientes normais e tumorais, no intuito de se obter um panorama sistêmico do processo oncogênico e das vias principais vias biológicas associadas ao processamento do N-terminal de proteínas secretadas. (AU)



Título: Investigação da regulação epigenética em tumores sólidos pediátricos

Pesquisador Responsável: Mariana Maschietto

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\$1.128.147,00

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$759.099,03

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 4/1/2015 **Término:** 3/31/2018

Resumo: Os tumores sólidos pediátricos correspondem a 3% do cânceres com cerca de 70% destes pacientes chegando à idade adulta. O tratamento de tumores de pior prognóstico já atingiu os limites de tolerância fazendo-se necessária a busca de terapias alternativas. Por outro lado, estima-se que um a cada 750-1000 adultos são sobreviventes de câncer na infância e sofrem efeitos adversos tardios. A compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos com o surgimento e progressão dos tumores pediátricos é essencial para auxiliar no diagnóstico, estimar o prognóstico desses pacientes e abrir possibilidades terapêuticas. Nesse estudo, tumores de Wilms e osteossarcomas serão usados como modelos para estudar o envolvimento das alterações epigenéticas na transformação celular em tumores pediátricos. A detecção de genes aberrantemente metilados ao longo do genoma pode auxiliar a entender a biologia envolvida com a transformação celular além de indicar possíveis candidatos a biomarcadores. Como a metodologia para estudo da metilação global é relativamente nova, existem poucos trabalhos publicados que avaliam o perfil de metilação em neoplasias pediátricas. Desta forma, a proposta deste projeto é investigar a desregulação epigenética global de tumores de Wilms e osteossarcomas com o intuito de identificar os mecanismos envolvidos na transformação celular. Para este propósito, uma plataforma de microarray de alta cobertura será usada para caracterizar e quantificar as diferenças nos níveis de metilação entre tumores primários e seus respectivos normais. Uma vez que sequências metiladas presentes exclusivamente nos tumores sejam identificadas, estas deverão ser testadas como marcadores de diagnóstico no sangue periférico dos pacientes através de sequenciamento de alta cobertura. Este estudo requer a integração de diversas áreas, desde o uso de dados clínicos, análises histológicas dos tumores, experimentos para caracterização de metilação, sequenciamento de alta cobertura e análises de bioinformática, com potencial estabelecimento de uma nova linha de pesquisa no LNBio. (AU)



Título: Eficácia terapêutica de nanopartículas de ouro em glioblastoma multiforme ou encefalopatia séptica em camundongos

Pesquisador Responsável: Stephen Fernandes de Paula Rodrigues

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

Valor Concedido: R\$1.192.498,15

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$815.905,28

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 5/1/2015

Término: 4/30/2019

Resumo: Apesar de ser um órgão imunoprivilegiado, o sistema nervoso central (SNC) não está livre de ser acometido por doenças. Dentre as doenças mais graves que afetam o SNC estão o glioblastoma multiforme e a encefalopatia séptica. Essas doenças possuem algumas características em comum: inflamação e desequilíbrio oxidativo. Nanopartículas têm surgido como uma nova estratégia para o combate de doenças. Dentre as suas propriedades, o seu tamanho reduzido as torna potencialmente capazes de atravessar membranas biológicas, dentre elas a barreira hematoencefálica (BHE). Dessa forma, nanopartículas podem servir de transportadores eficazes de fármacos para tratar doenças que afetam o SNC. Dentre as nanopartículas, as de ouro (AuNPs) possuem propriedades anti-inflamatória e antioxidante intrínsecas; assim, propomos estudar o efeito do tratamento com AuNPs em camundongos com glioblastoma multiforme ou encefalopatia séptica. Para isso, tumor cerebral será induzido em camundongos após injeção de células tumorais GL261 diretamente no parênquima cerebral. Em outro grupo de animais, sepse será induzida utilizando o modelo de ligação e perfuração intestinal. Os animais serão tratados, intravenosamente (IV), com AuNPs recobertas com citrato, bioconjugado ou não com anticorpo inespecífico (IgG) (aproximadamente 10¹² partículas/mL, 20 ou 46 nm de diâmetro médio e potencial zeta em torno de -10 ou -26 mV, para AuNPs com citrato ou com IgG, respectivamente, dispersas em água destilada), ou com solução fisiológica, em dias alternados, durante 20 dias, iniciando 8 dias após indução do tumor; ou em dose única, 2 ou 4 horas após indução da sepse. Os seguintes parâmetros serão medidos, 28 dias após indução do tumor ou 6 horas após indução da sepse: permeabilidade da BHE, formação de trombos em vasos cerebrais, citocinas e produtos da ciclooxigenase (COX) no parênquima cerebral, contagem de leucócitos e plaquetas circulantes e marcadores de coagulação/ativação plaquetária. Alguns parâmetros adicionais serão determinados, em cada condição específica: volume tumoral e expressão de marcadores tumorais; e, na sepse, comportamento de leucócitos e plaquetas em vasos cerebrais. Esses experimentos serão complementados com dosagens dos seguintes parâmetros em linhagens de células da glia tumorais (GL261) e não tumorais (BV2), na presença ou não de lipopolissacarídeo (LPS): curva de proliferação celular, apoptose, necrose, ciclo celular, citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigênio (EROs), atividade fagocítica, além dos mecanismos de permeação das nanopartículas através das membranas celulares. (AU)



Título: Softwares de código aberto contendo ferramentas estatísticas para análise e integração de conjuntos de dados epigenômicos produzidos em alta escala, a fim de decifrar e entender redes reguladoras de câncer

Pesquisador Responsável: Houtan Noushmehr

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

Valor Concedido: R\$1.595.530,29

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.299.933,37

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 6/1/2015 **Término:** 5/31/2019

Resumo: Características genômicas e epigenômicas nas regiões codificadoras e não-codificadoras do DNA têm sido recentemente descobertas através de avanços das tecnologias de sequenciamento do DNA. Grandes consórcios internacionais (The Cancer Genome Atlas (TCGA), NIH Roadmap e ENCODE) têm investido milhões de dólares na esperança de avançar nosso entendimento acerca do genoma humano utilizando linhagens celulares comumente utilizadas (por exemplo, MCF-7, HMEC, etc), linhagens celulares primárias de tecidos normais (como células-tronco) e patológicos (por exemplo, câncer de cérebro). Os dados genômicos multi-dimensionais disponíveis são derivados de mais de 10.000 experimentos (mais de 100 terabases de dados desde Projeto 1000 genomas, RNA-seq, CHIP-seq até Metil-seq) obtidos em mais de 10.000 linhagens de células/tecidos. Todos estes dados vêm sendo depositados em bancos de dados de domínio público, proporcionando um recurso inestimável para laboratórios de investigação, uma vez que permitem a comparação e a validação de características genômicas e epigenômicas entre seus experimentos de sequenciamento gerados e os disponíveis publicamente. Apesar da sua significativa disponibilidade, os dados são depositados em diferentes repositórios, que apresentam diferentes formatos, tornando-se um desafio localizarem-se e identificarem-se características relevantes. Muitos pesquisadores computacionais iniciantes ou avançados, incluindo a nossa própria equipe, têm aproveitado com sucesso alguns destes dados livremente disponíveis integrando-os e produzindo insights científicos que permitiram a identificação de alterações epigenômicas biologicamente relevantes (Berman et al Natureza Genética 2012, Coetzee et al. NAR 2012 e Noushmehr et al. Springer 2013). No entanto, entre os muitos problemas enfrentados pela maioria dos pesquisadores nessa área estão a falta de ferramentas adequadas de bioinformática e/ou de habilidade para integrar efetivamente os seus dados de sequenciamento com esses dados públicos de sequenciamento biológicos de valor inestimável. Em parceria com nossos colaboradores nacionais (Life Science/Health), que geram mais de 200 dados de metiloma e transcriptomas e com os nossos colaboradores internacionais, iremos desenvolver ferramentas automatizadas para unificar as diversas bases de dados contendo genes regulatórios dos genes, e desenvolver pipelines de metilação poderosas, no entanto de fácil utilização, usando a

estrutura de código aberto R / Bioconductor, Rstudio Shiny e do sistema Galaxy baseado na web.
(AU)



Título: Estudo da correlação entre atividade de agentes anti-neoplásicos de primeira linha e resposta terapêutica, tempo de progressão e sobrevida global em pacientes com câncer epitelial de ovário avançado

Pesquisador Responsável: Paulo D'Amora

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

Valor Concedido: R\$1.279.875,78

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.244.189,52

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 9/1/2015 **Término:** 8/31/2019

Resumo: A oncologia personalizada tem avançado através de plataformas genômicas e proteômicas. BCR-abl; EGFr & ALK forneceram informações para identificação de vários alvos capazes de prever ação de drogas e para o desenvolvimento de ferramentas diagnósticos em várias doenças, porém muitos fenômenos biológicos são poligênicos, complexos e não explicados por completo pela perspectiva genômica. O reconhecimento de que a oncogênese reflete mudanças na célula e seu ambiente renovou o interesse em modelos experimentais de células inteiras e nas interações célula-célula em seu estado nativo (interação da célula com o estroma e componentes vasculares). Análise ex vivo da morte celular programada (EVA-CPD®), assim como análise metabolômica demonstraram correlação significativa com a resposta, tempo para a progressão e sobrevivência em diversos tipos de câncer. Objetivos: Estudar a correlação entre o perfil funcional ex vivo (EVA-PCD) com perfis lipídicos teciduais e circulantes usando Espectrometria de Massa, em uma abordagem Metabolômica, em pacientes com câncer epitelial de ovário avançado. Métodos: Um ensaio clínico com 50 pacientes portadoras de câncer epitelial de ovário avançado submetidas a tratamento cirúrgico e quimioterapia de primeira linha será realizado pela Divisão de Oncologia Ginecológica da Universidade da Califórnia, Irvine (UC, Irvine - Califórnia, EUA). Após tratamento cirúrgico, o tecido do tumoral ovariano das pacientes será a drogas/combinções de agentes quimioterápicos de primeira linha para obtenção de curvas dose-efeito para determinação de perfis funcionais relacionados a vias ATP-dependentes e mitocondriais para a correlação com morte celular programada (teste funcional EVA-PCD®). Amostras de tecido tumoral e de sangue periférico de todas as pacientes serão submetidas a análise do perfil lipídico, por Espectrometria de Massa, no Laboratório de Ginecologia Molecular e Metabolômica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP - São Paulo, Brasil). Resultados esperados: Esperamos identificar correlação entre os resultados do teste funcional EVA-PCD® e perfis lipídicos teciduais e séricos com parâmetros objetivos de resposta clínica: Resposta completa (CR), resposta parcial (PR), tempo de progressão (TP) e sobrevida global (OS) em pacientes com Câncer Epitelial de Ovário Avançado. (AU)



Título: Exossomos e microvesículas contendo miRNAs modulam mudanças epigenéticas durante o cultivo in vitro de gametas e embriões em bovinos

Pesquisador Responsável: Juliano Coelho da Silveira

Vínculo Institucional: Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (FZEA)

Valor Concedido: R\$1.744.350,77

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$522.560,56

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 9/1/2015 **Término:** 8/31/2019

Resumo: O uso de técnicas de reprodução assistida é uma alternativa para solucionar problemas reprodutivos em espécies domésticas e em humanos. Todavia, existe a preocupação de que o cultivo in vitro de gametas e embriões possa gerar mudanças epigenéticas as quais podem levar à maior pré-disposição a problemas cardíacos, reprodutivos ou desenvolvimento de tumores na vida adulta. Alterações epigenéticas são reguladas por metilação do DNA, por modificações pós-traducionais de histonas ou por microRNAs (miRNA). Os miRNAs são RNAs não codificadores de proteínas que regulam a expressão gênica durante diferentes processos de diferenciação tecidual. Recentemente, vesículas secretadas por células, chamadas de exossomos e microvesículas, foram encontradas em diferentes fluidos corporais contendo material bioativo incluindo miRNAs. Estas vesículas são consideradas uma nova classe de comunicação celular com possíveis implicações em diferentes processos fisiológicos. Entretanto o seu papel na aquisição de competência dos gametas e no desenvolvimento embrionário ainda é amplamente desconhecido. A hipótese que será testada é que vesículas contendo miRNAs secretadas por células do trato reprodutivo feminino modulam mudanças epigenéticas durante o cultivo in vitro de gametas e embriões. Para testar esta hipótese vesículas serão isoladas a partir de líquido folicular ou meio de cultura de células do oviduto e adicionadas nos meios de cultura de oócitos e embriões. O primeiro objetivo é determinar a relação entre miRNAs e mudanças epigenéticas adquiridas durante a maturação de oócitos e o desenvolvimento embrionário em bovinos. O segundo objetivo é determinar os efeitos exercidos por vesículas secretadas por células do sistema reprodutivo nas taxas de maturação oocitária, fertilização e clivagem embrionária in vitro. O terceiro objetivo é determinar a função das vesículas extracelulares e miRNAs na maturação de oócitos e produção de embriões bovinos em alta e baixa tensão de oxigênio. Os resultados desse projeto ajudarão a estabelecer o papel de vesículas secretadas por células do sistema reprodutivo na determinação das características epigenéticas adquiridas durante o cultivo in vitro de oócitos e embriões. Os resultados obtidos nesse projeto permitirão o desenvolvimento de protocolos mais similares à condição fisiológica para a produção in vitro de embriões, com grande impacto na indústria de reprodução assistida em bovinos e em humanos. (AU)



Título: Atividade de proteínas fosfatases de dupla especificidade (DUSPs) no controle da ativação de MAP quinases: impacto na reprogramação metabólica do adenocarcinoma ductal pancreático

Pesquisador Responsável: Vanessa da Silva Silveira

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

Valor Concedido: R\$2.244.989,11

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$651.941,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 10/1/2015 **Término:** 9/30/2019

Resumo: O adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) é um tumor maligno, com prognóstico altamente desfavorável, e que representa a oitava causa de morte relacionada ao câncer no mundo. O elevado índice de mortalidade deste tumor ocorre principalmente devido à falta de sintomas e/ou marcadores moleculares que viabilizem o diagnóstico precoce. Além disso, o ADP exibe um grande potencial invasivo e metastático o que leva à refratariedade a uma variedade de agentes quimioterápicos. Diante desse cenário, a sobrevivência global em cinco anos é de apenas 5%. O potencial maligno e agressivo do ADP é promovido, especialmente, pela ativação do oncogene KRAS. Este gene desencadeia a atividade de inúmeras vias de sinalização que controlam mecanismos essenciais envolvidas com a progressão tumoral como a proliferação e sobrevivência celular, evasão da apoptose, metabolismo, controle do estresse oxidativo, entre outras. Além de impulsionar a proliferação celular descontrolada, a proteína oncogênica KRAS também é uma das principais responsáveis pelo controle da ativação da glicólise e da reprogramação metabólica singular das células tumorais pancreáticas. Curiosamente, estudos recentes sugerem que os maiores ajustes na reprogramação metabólica desencadeada pela atividade de KRAS é mediada pela atividade das MAP quinases (MAPKs). As MAPKs coordenam complexas redes de sinalização e por isso são precisamente reguladas por mecanismos de feedback exercidos pela atividade de proteínas fosfatases. Uma das principais classes de fosfatases é representada por enzimas fosfatases de dupla especificidade (DUSPs). As DUSPs são intensamente reguladas em células de ADP, no entanto, as evidências em relação ao seu papel oncogênico ou de supressão tumoral ainda são controversas. Tendo em vista tais considerações, este projeto visa investigar a atividade regulatória de fosfatases DUSPs e o seu impacto na reprogramação metabólica e na progressão tumoral de células de adenocarcinoma pancreático. Uma investigação detalhada do papel de enzimas DUSPs no controle de ativação de vias MAPKs pode fornecer informações cruciais a respeito da biologia do adenocarcinoma pancreático e aprimorar o entendimento de mecanismos complexos de regulação da sinalização oncogênica. Além disso, Essa nova abordagem de investigação pode fornecer informações importantes acerca da biologia tumoral e com isso viabilizar a descoberta de marcadores de diagnóstico e

principalmente novos alvos terapêuticos para o tratamento deste tumor altamente refratário e letal. (AU)



Título: Indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO) na biologia de tumores associados aos papilomavírus humano (HPV): efeitos neoadjuvantes na imunoterapia tumoral

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Ramos Moreno

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

Valor Concedido: R\$1.666.153,15

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$332.820,07

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 3/1/2016 **Término:** 2/29/2020

Resumo: Nos últimos doze anos, evidências sólidas mostraram que a enzima indoleamina 2,3 dioxigenase-1 (IDO) é um importante mediador da evasão tumoral à resposta imunológica. Embora seja notável a semelhança entre os mecanismos de regulação de IDO e a assinatura molecular associada ao câncer cervical e outros tipos de tumores induzidos pelo papilomavírus humano (HPV), o papel ativo de IDO nestes tumores ainda não foi estudado. O objetivo deste projeto será estudar dois aspectos importantes que podem suportar o sucesso de uma estratégia terapêutica antitumoral. Na primeira fase, avaliaremos os mecanismos moleculares ligados a IDO e ao padrão de reatividade imunológica em tumores associados ao HPV. Para este fim, avaliaremos parâmetros celulares e moleculares em diferentes modelos experimentais *in vitro*, *in vivo* e em amostras de biópsias humanas. Como um diferencial, camundongos nocauteados em IDO, receptor hidrocarboneto aril (AHR) e IL-6 serão utilizados para uma avaliação mais robusta do papel de IDO neste modelo tumoral. Uma vez estabelecidos os parâmetros acima, na segunda fase, a pesquisa visará desenvolver uma abordagem terapêutica neoadjuvante baseada no consórcio de um inibidor de IDO (1-metil-triptofano) e um antioxidante (melatonina), com uma formulação vacinal antitumoral específica para tumores induzidos por HPV. Avaliaremos o fenótipo e a função das células T CD8+ específicas, além de outros parâmetros celulares, a fim de determinar a relevância destes eventos na ativação de imunidade protetora obtida pela combinação dos inibidores de IDO e vacinas com atividade antitumoral. Este projeto possui características inovadoras, com impacto na tradução da ciência básica em intervenções clínicas, e abre espaço para a nucleação de uma nova linha de pesquisa na Universidade de São Paulo. (AU)



Título: Desenvolvimento de novo candidato a fármaco para o tratamento do carcinoma de pulmão de células não pequenas: CHY-1, inibidor de autofagia e protótipo de nova classe de inibidores da enzima CTP: fosfoetanolamina citidililtransferase

Pesquisador Responsável: Adilson Kleber Ferreira

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

Valor Concedido: R\$704.681,29

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$427.391,79

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 4/1/2016 **Término:** 3/31/2019

Resumo: O câncer de pulmão é, hoje, uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. O tratamento quimioterápico de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC, do inglês: Non-Small Cell Lung Cancer), o de maior incidência, é insatisfatório e a resistência terapêutica aos tratamentos disponíveis, continua a ser o principal problema no tratamento da doença avançada. Assim, o desenvolvimento de novos fármacos poderia beneficiar grande parcela da população mundial acometida pelo câncer de pulmão. A enzima CTP: fosfoetanolamina citidililtransferase (Pcyt-2), que utiliza a fosfoetanolamina como substrato, é um regulador chave na via de Kennedy, para a produção de fosfolipídios de membrana. A inibição da Pcyt-2 implica diretamente na redução do glicerofosfolipídio zwitteriônico fosfatidiletanolamina (PE). Este fosfolipídio é um dos mais abundantes nas células eucarióticas e, por conseguinte, a redução de sua produção poderia afetar diretamente a divisão celular, a autofagia e a apoptose, principalmente em células tumorais, por sua alta taxa biossintética de membranas. Em estudo prévio, confirmamos que a Pcyt-2 é um alvo terapêutico em células de câncer de pulmão e identificamos um novo composto lead, ou protótipo para o desenvolvimento racional de inibidores da enzima Pcyt-2: o CHY-1. Tal composto foi utilizado como molde para o desenvolvimento racional baseado na estrutura (SBDD, do inglês: structure-based drug design) de novos potenciais inibidores da enzima Pcyt-2. O composto CHY-1 é capaz de reduzir os níveis intracelulares de PE, reduzindo o fluxo autofágico nas células de NSCLC, H460 e A549, ele não apresenta atividade hemolítica mas possui citotoxicidade preferencial sobre as células de linhagens de NSCLC, H460, A549, NCI-H1299 e NCI-H292. Cabe notar, além do mais, que o CHY-1 possui uma ampla faixa terapêutica in vivo, não causando sinais de toxicidade em camundongos. Diante disto, o presente projeto pretende estudar o efeito inibitório do CHY-1 na autofagia, determinando seu mecanismo com precisão e, também, analisar os efeitos deste novo candidato a fármaco em combinação com abordagens terapêuticas já padronizadas para câncer de pulmão. Este objetivo se baseia em recentes estudos, que tem investigado a associação da cloroquina ou da hidroxicloroquina, dois conhecidos inibidores de autofagia, com tratamentos estabelecidos, na tentativa de aumentar sua eficácia, provocando, porém, graves efeitos adversos. Desta forma, será avaliado se a combinação terapêutica do CHY-1 com cisplatina, taxol ou bevacizumab apresenta benefícios terapêuticos, com menores efeitos

adversos. Em paralelo, numa abordagem interativa e multidisciplinar, pretendemos identificar e otimizar novas entidades químicas através de planejamento racional de fármacos potencialmente inibidores da enzima Pcyt2, utilizando o CHY-1 como lead. Com base na viabilidade sintética, estas novas moléculas serão caracterizadas e o potencial efeito antitumoral avaliado in vitro e in vivo. (AU)



Título: O MCT1 como alvo terapêutico e mediador de resposta no tratamento de melanomas

Pesquisador Responsável: Céline Marques Pinheiro

Vínculo Institucional: Fundação Pio XII (FP). Hospital do Câncer de Barretos

Valor Concedido: R\$897.312,77

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$107.402,65

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 5/1/2016

Término: 4/30/2020

Resumo: No contexto da reprogramação metabólica das células tumorais (efeito de Warburg), várias proteínas apresentam a sua expressão aumentada, incluindo os transportadores de monocarboxilatos (MCTs). Recentemente, o MCT1 foi identificado como o principal determinante para a sensibilidade ao 3-bromopiruvato (3-BP), um dos mais promissores inibidores do metabolismo glicolítico. Assim, além de um potencial alvo terapêutico, o MCT1 surge como um mediador de resposta a fármacos em câncer. O melanoma é a forma mais agressiva de câncer de pele e estudos demonstram que o BRAF é um dos oncogenes chave na tumorigênese destes tumores. Importante, mutações em BRAF induzem o efeito de Warburg, sendo que esta reprogramação do metabolismo energético tem sido apontada como uma possível estratégia para o tratamento de melanomas. Neste projeto, na sequência da pesquisa que tem sido desenvolvida pela candidata nos últimos 10 anos, pretende-se avaliar o potencial do MCT1 como alvo terapêutico, assim como mediador da resposta ao tratamento com 3-BP como agente antineoplásico para o tratamento de melanomas, utilizando para tal diversas abordagens desde a caracterização da expressão de MCT1 em amostras tumorais, passando por um rastreio de sensibilidade ao 3-BP de linhagens de melanoma e associação com a expressão de MCT1, e pela caracterização do efeito do Knock-Out de SLC16A1 (MCT1), sozinho ou combinado com tratamento com 3-BP, em características de agressividade tumoral. Este projeto conta com a colaboração de vários pesquisadores de outras instituições e ambiciona abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de ensaios clínicos mais eficazes em melanomas. (AU)



Título: Identificação de novas moléculas com efeito quimioterápico em glioma humano e caracterização do seu mecanismo de ação

Pesquisador Responsável: Catarina Raposo Dias Carneiro

Vínculo Institucional: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Instituto de Biologia (IB)

Valor Concedido: R\$537.773,55

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$61.579,00

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 7/1/2016 **Término:** 6/30/2020

Resumo: Tumores malignos do cérebro constituem uma das mais devastadoras formas de câncer humano. A capacidade de invadir o tecido nervoso saudável é uma característica dos gliomas que torna seu tratamento difícil. A via PI3K/Akt/mTOR (e a fosfatase PTEN, que inativa essa via), a via RhoA/ROCK e a bomba Na⁺/K⁺-ATPase estão envolvidas na tumorigênese, migração, invasão, crescimento e sobrevivência dos gliomas. Utilizar essas vias como alvo terapêutico é uma estratégia que pode contribuir para o tratamento dos tumores. Venenos animais são uma mistura de moléculas biologicamente ativas com alvos específicos em células e tecidos. Apesar da elevada toxicidade, essas moléculas podem ser ferramentas úteis para investigar mecanismos fisiopatológicos, bem como servir como protótipo para o desenvolvimento de novas drogas. O veneno da aranha *Phoneutria nigriventer* (PNV) (Ctenidae, Araneomorpha) contém potentes peptídeos básicos, alguns deles neurotóxicos, os quais interferem na fisiologia de canais iônicos e na liberação e captação de neurotransmissores. Foi recentemente demonstrado pelo nosso grupo que os astrócitos são alvo direto de moléculas presentes no veneno. Em cultura primária de astrócitos, o PNV evocou ondas transientes de Ca²⁺ de maneira dose-dependente, alterou o citoesqueleto de actina (fibras de estresse), o balanço entre F- e G-actina, modificou a morfologia celular e aumentou a expressão da bomba Na⁺/K⁺-ATPase. Além disso, resultados recentes mostraram que o PNV aumenta a expressão da fosfatase PTEN e reduz a expressão de PI3K e Akt no tecido neural, sugerindo que o veneno inibe essa via. Portanto, identificar e caracterizar as toxinas presentes no PNV que têm os astrócitos como alvo específico pode ser útil no tratamento de tumores cerebrais do tipo glioma, os quais se originam a partir da glia. O presente trabalho tem como objetivo investigar o papel antitumoral do PNV e de suas toxinas purificadas in vitro em células de glioma NG97ht e glioblastoma U87MG e descrever o efeito e mecanismo de ação do veneno e toxinas no citoesqueleto, migração e morfologia das células tumorais, avaliando as vias PI3K/Akt/mTOR e RhoA/ROCK e o papel da Na⁺/K⁺-ATPase. O presente estudo também irá caracterizar toxina(s) isolada(s) do veneno com efeito antitumoral in vivo, em glioma e glioblastoma implantados em cérebro de camundongos. Além disso, uma vez que o PNV e suas toxinas purificadas apresentam múltiplas vias de sinalização e proteínas como alvo, tem sido complexo delinear o seu mecanismo de ação. O presente estudo utilizará análises de proteômica para avaliar uma ampla gama de possíveis alvos do veneno e das toxinas isoladas em tecido saudável e tumoral. O uso

desse método poderá capturar a dinâmica de sistemas biológicos alterados, avaliando um grande espectro de proteínas. Resultados preliminares apresentados no presente projeto demonstram que o veneno tem significativa ação quimioterápica em células de glioma, sendo, portanto, promissor investigar esse efeito e seus mecanismos. O estudo, que será realizado utilizando modelos in vivo e in vitro, através de métodos morfológicos, moleculares, bioquímicos, analíticos e de imagem, irá contribuir para o desenvolvimento de novos tratamentos potenciais para tumor cerebral. (AU)



Título: Regulação da célula-tronco hematopoética normal e neoplásica mediada por citocinas secretadas pelas células natural killer

Pesquisador Responsável: Lorena Lôbo de Figueiredo Pontes

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\$566.247,72

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$81.804,84

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 9/1/2016 **Término:** 8/31/2020

Resumo: Considerando que as células-tronco hematopoéticas (CTH) respondem diretamente à sinalização de citocinas como IFN γ , TNF α , TGF β , GM-CSF, MIP1, IL-10 e outras, acreditamos que a atividade secretora das células Natural Killer (NK) possa regular a função da CTH (subprojeto 1) e que a sua desregulação possa favorecer a transformação maligna (subprojeto 2). Para avaliar o papel das células NK na hematopoese normal, pretendemos co-cultivar células NK (normais e deficientes, oriundas de animais do modelo condicional murino Cebpg knockout) e CTH normais, e avaliar os efeitos das células NK sobre a proliferação e capacidade de reconstituição hematopoética da CTH, além de investigar os mecanismos dessa regulação por meio de estudos de expressão gênica e do perfil de citocinas NK. Na segunda parte do projeto, pretendemos estudar a regulação das CTH iniciadoras das neoplasias mieloproliferativas (NMP) pela atividade NK por meio do uso de um modelo murino condicional knockin de expressão heterozigótica da mutação Jak2V617F (Jak2VF), o qual recapitula as principais características clínicas e laboratoriais da Policitemia Vera humana. Observamos recentemente que os camundongos Jak2VF tem menores números de células NK quando comparados aos controles e objetivamos estudar o imunofenótipo, ativação de receptores, perfil de citocinas e função desta população de células. Planejamos co-cultivar células NK Jak2WT e Jak2VF com CTH e avaliar a sua proliferação, diferenciação e potencial de auto-renovação. Em resumo, almejamos estudar a regulação entre CTH e células NK, as quais podem colaborar na tarefa de regular a hematopoese normal e maligna, objetivando identificar novos alvos terapêuticos que possam interferir nesta complexa interação. (AU)