



Título: Políticas para competitividade do setor farmacêutico: uma análise da experiência brasileira

Pesquisador Responsável: Elize Massard da Fonseca

Vínculo Institucional: Instituto de Ensino e Pesquisa (Insper)

Valor Concedido: R\$143.201,74

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$22.036,47

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 12/1/2016 **Término:** 11/30/2020

Resumo: De forma inovadora, o governo brasileiro tem investido progressivamente no setor farmacêutico como estratégia de desenvolvimento econômico e tecnológico. Ao mesmo tempo, tem aumentado o acesso a medicamentos de alto custo por meio do SUS, para o tratamento do câncer, da AIDS e de outras doenças de alta complexidade. Estas ações foram pouco tratadas na literatura, que em geral tem analisado a relação do Complexo Industrial da Saúde (CIS) com o desenvolvimento econômico. Pouco se conhece sobre os processos políticos que canalizaram essa inovação em políticas públicas. Este projeto tem como objetivos: (i) analisar como e por que o Brasil optou por políticas para estimular a produtividade do setor farmacêutico e (ii) explorar a contribuição da sociedade civil e do setor privado no desenvolvimento das políticas para o CIS e de regulação de medicamentos. Este estudo qualitativo se utilizará da análise integrada de fontes documentais formais e informais com relatos de informantes para compreender a ação política de atores relevantes na arena setorial da saúde. Esta pesquisa contribuirá tanto para compreender o processo de formação dessa política setorial quanto para a dinâmica dos grupos de interesse na regulação de medicamentos, cuja literatura ainda é residual. Além disso, irá estimular pesquisadores e alunos a investigar o setor farmacêutico, ainda pouco estudado no país, a exemplo de outros segmentos da economia com grupos de pesquisa já consolidados. (AU)



Título: Estudo das alterações genéticas e metabólicas do adenoma pleomorfo e carcinoma ex-adenoma pleomorfo por exoma, expressão gênica e imunohistoquímica

Pesquisador Responsável: Fernanda Viviane Mariano Brum Corrêa

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

Valor Concedido: R\$437.051,21

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$37.092,97

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2017 **Término:** 1/31/2021

Resumo: O Adenoma Pleomorfo (AP) é o tumor mais comum de glândula salivar e embora seja de natureza benigna, apresenta chances de recorrência e de malignização para o Carcinoma Ex-Adenoma Pleomorfo (CXAP). Este último é uma neoplasia agressiva cursando com metástase e óbito em uma grande porcentagem dos casos. Embora ambos os tumores apresentem descobertas importantes do ponto de vista genético e molecular, as alterações encontradas são focais e em sítios gênicos específicos, restando ainda muitas dúvidas acerca de marcadores diagnósticos, patogênese e terapia alvo do AP e do CXAP. No presente projeto, estudaremos um grupo de APs e de CXAPs (subdivididos quanto ao tipo histológico e grau de progressão) através do sequenciamento completo do exoma (Whole Exome Sequencing - WES) e complementaremos os achados com resultados prévios de nosso grupo com a técnica de CGH-array. Validaremos as reações (exoma e CGH-array) pelo método de sequenciamento Sanger e posteriormente analisaremos os candidatos por expressão gênica. Desta forma, com o nosso trabalho, ampliaremos o conhecimento genético individual sobre APs e CXAPs, e ainda seremos capazes de comparar as amplas alterações de número de cópias e mutações adquiridas na contraparte benigna e que se conservam no carcinoma, assim como os novos eventos únicos do tumor maligno, tentando correlacionar com progressão e subtipos histopatológicos. Visto que a patogênese do câncer caracteriza-se por uma mistura complexa de alterações genéticas e metabólicas, iremos estudar também diversas vias metabólicas (glicogênese, lipogênese) através de marcadores imunohistoquímicos, de expressão gênica e abordar os achados de exoma e CGH-array na busca de relação com estas vias. Com essa abordagem ampla, analisando alterações genéticas e metabólicas envolvidas na tumorigênese do AP, carcinogênese e progressão tumoral do CXAP, pretendemos acrescentar significativo conhecimento ao que se sabe atualmente sobre estes tumores na expectativa descobertas de marcadores para diagnóstico, patogênese e terapia alvo. (AU)



Título: Mecanismos de metástase de tumores infantis para a medula óssea

Pesquisador Responsável: Claudiana Lameu

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

Valor Concedido: R\$238.992,51

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$145.527,67

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2017 Término: 1/31/2021

Resumo: Câncer é a terceira causa mais frequente de morte no mundo e a metástase é responsável por mais de 90% da mortalidade associada ao tumor. As localizações mais frequentes de metástase para muitos tumores, incluindo neuroblastoma e rabdosarcoma são pulmão e medula óssea. Nosso objeto de estudo é o neuroblastoma, uma neoplasia maligna neuroepitelial com origem em células embrionárias precursoras do sistema nervoso simpático e que se desenvolve durante o crescimento fetal ou nos primeiros anos de vida. Este tumor apresenta altas taxas de invasão e proliferação, sobretudo, uma alta resistência à quimioterapia e radioterapias. Um dos maiores desafios da clínica médica é a recorrência do tumor e metástase de células cancerígenas que sobrevivem ao tratamento convencional. As células-tronco cancerígenas (Cancer Stem Cell - CSC), constituintes da população heterogênea da massa tumoral estão sendo consideradas como as causas subjacentes de elevada taxa de mortalidade do câncer. A teoria das CSCs assume que essas células que são resistentes a muitos tipos de agentes químico e físico e podem ficar em estado de latência por períodos prolongados, seriam as responsáveis pela recorrência local e a metástase. Em condições de inflamação crônica ou danos teciduais, é criado um ambiente, onde células-tronco circulantes são atraídas para regeneração e reparo do tecido/órgão. Condições similares devem atrair CSCs dirigidas por moléculas relacionadas à inflamação e assim induzindo o comportamento metastático das células. A bradicinina (BK), purinas extracelulares (ATP) e o óxido nítrico (NO) que são reguladoras da hematopoiese e moléculas relacionadas com a inflamação serão estudadas na metástase de células cancerígenas para medula óssea. Nesse projeto também será investigada a influência dos sistemas cinérgico, purinérgico e nitrérgico na manutenção de CSCs na massa tumoral do neuroblastoma. Trabalhos publicados por nosso grupo mostram que esses três sistemas estão intimamente envolvidos na regulação da diferenciação neural de células-tronco normais. Baseado no fato que células-tronco cancerígenas são análogas a células-tronco normais, acreditamos que tais sistemas devam também influenciar a biologia do tumor para a progressão e metástase de neuroblastoma. Este estudo poderá abrir caminhos para aplicar estratégias moleculares destinadas a inibir as vias metastáticas e levar ao desenvolvimento de novos protocolos terapêuticos, bem como a associação destas terapias com a quimioterapia e radioterapia convencional na prevenção da disseminação de neuroblastoma de células cancerígenas para a medula óssea. (AU)



Título: Modulação da via de necroptose e sua relevância fisiopatológica

Pesquisador Responsável: Ricardo Weinlich

Vínculo Institucional: Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (SBIBAE).
Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAAE)

Valor Concedido: R\$755.631,93

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$69.326,73

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 2/1/2017 **Término:** 1/31/2021

Resumo: Recentemente, uma nova via de morte celular foi identificada e denominada necroptose. Este tipo de morte celular se assemelha à necrose acidental em sua morfologia e também pelo fato de ambas apresentarem ruptura da membrana plasmática e extravasamento do conteúdo citoplasmático. Por outro lado, sua indução e execução, são controladas bioquimicamente, através da ativação da quinase RIPK3 que, por sua vez, ativa a pseudo-quinase MLKL, molécula efetora deste tipo de morte celular. A sensibilidade de determinada linhagem celular ou tecido à necroptose está correlacionada com os níveis de expressão destas moléculas, bem como dos seus inibidores, tais como a caspase-8, o FADD e o c-FLIP. Até o momento, pouco se sabe sobre os mecanismos de modulação da expressão de RIPK3 e MLKL, apesar de existirem relatos de alteração nos níveis destas moléculas em diferentes condições fisiopatológicas, tais como isquemia/reperfusão, infecção viral e câncer. Neste projeto, propomos investigar os mecanismos de expressão e ativação de RIPK3 e MLKL e a relevância destes eventos durante processos fisiopatológicos, especialmente em câncer. Focaremos nossos estudos em dois grandes eixos; o primeiro terá ênfase na modulação da expressão gênica de RIPK3 e MLKL através de estudos de atividade de promotor e da determinação dos fatores de transcrição e vias bioquímicas envolvidas. Estes achados irão ser aplicados no entendimento da expressão diferencial destas moléculas em diversos tipos de câncer e na potencial intervenção exógena para sensibilização destas células à indução de necroptose. O segundo eixo será focado na descoberta e caracterização de vias alternativas de ativação do MLKL que independam da presença de RIPK3. Resultados preliminares do nosso grupo identificaram compostos capazes de ativar esta via alternativa, que também serão testados quanto ao seu potencial terapêutico em situações onde as células-alvo não expressam RIPK3, tais como câncer de mama e melanoma. (AU)



Título: Detecção de ácido hialurônico e mutações em biópsia líquida de escarro como rastreamento de pacientes com câncer de pulmão

Pesquisador Responsável: Vanessa Karen de Sá

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

Valor Concedido: R\$163.988,24

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$9.940,67

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Apoio a Jovens Pesquisadores

Vigência: Início: 7/1/2017 Término: 6/30/2021

Resumo: No Brasil, as estimativas de incidência e mortalidade em 2016, do Instituto Nacional do Câncer (INCA), revelam que esta neoplasia deve atingir 28.220 pessoas, sendo 17.330 do sexo masculino e 10.890 do sexo feminino. Há urgência no desenvolvimento de novos métodos diagnósticos não invasivos para maior conforto e menor ansiedade do paciente. Em meio a este cenário, diversos grupos de pesquisa têm investido a fundo na procura de biomarcadores no desenvolvimento de novas técnicas que possam auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer de pulmão (CP). Atualmente, o foco dos pesquisadores são as biópsias líquidas no sangue, no escarro ou nos lavados brônquicos para a detecção precoce do CP. Todavia, até o momento nenhum grupo de pesquisa teve sucesso na padronização destes marcadores para o uso em larga escala na prática clínica. Proteínas intracelulares e da matrix extracelular (MEC) têm se mostrado como potenciais marcadores diagnósticos presentes em secreções, principalmente no sangue, na saliva, no escarro e na urina. Inicialmente demonstramos associação direta e significativa entre os tumores com elevada percentagem de HA e densidade microvascular (MVD) e o potencial de malignidade. Igualmente significativa foi a associação direta entre tumores metastáticos altos níveis de HA nas células neoplásicas. A regressão de Cox mostrou menor risco de morte para pacientes com baixos níveis de HA no tecido. Interessantemente, níveis aumentados de HA foram detectados no escarro dos pacientes com câncer de pulmão em comparação a voluntários saudáveis, assim como uma correlação significativa entre os níveis de HA no escarro e no tecido tumoral. Finalmente, o surgimento de novas plataformas de sequenciamento a um custo menor, a escassez de material de biópsia - inerente a maioria dos pacientes com câncer de pulmão - a necessidade de resultados rápidos que sustentem tanto linhas subsequentes de tratamento, como a inclusão de pacientes em estudos clínicos com novas drogas alvo, aponta para o uso crescente de testes moleculares em biópsias líquidas que permitam a análise simultânea de várias mutações drivers. Como jovem pesquisadora, nossa proposta é dar prosseguimento ao estudo validando em nova coorte que a expressão do HA e mutações gênicas no tecido possa refletir-se no escarro despontando como rastreadores precoces do CP. (AU)



Título: Fitoterápicos padronizados como alvo para o tratamento de doenças crônicas

Pesquisador Responsável: Wagner Vilegas

Vínculo Institucional: Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus Experimental do Litoral Paulista. Instituto de Biociências (IB-CLP)

Valor Concedido: R\$10.049.735,66

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$9.609.119,86

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Programa BIOTA - Temático

Vigência: Início: 4/1/2011 **Término:** 3/31/2016

Resumo: O aumento da expectativa de vida tem elevado a demanda por medicamentos úteis no tratamento de doenças crônicas, especialmente aquelas que afetam o trato digestório (úlceras gástricas e duodenais, colite ulcerativa e doença de Crohn), diabetes, câncer e as demais doenças inflamatórias. O uso de fitoterápicos padronizados com eficácia e segurança determinadas tem apresentando resultados surpreendentes. No Brasil, há deficiências na correta caracterização química das matérias-primas, assim como na avaliação das atividades farmacológicas e toxicológicas desses materiais, etapas essenciais para assegurar eficácia e segurança dos fitoterápicos. Recentemente, o Ministério da Saúde lançou uma lista com 71 plantas para o desenvolvimento de fitoterápicos, no entanto, ressalta que as espécies vegetais da lista ainda não são suficientes para suprir as necessidades de planos governamentais de saúde, inclusive dentro da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Conforme apontado por assessoria externa ao nosso projeto anterior, a abordagem químico-farmacológica integrada 'contribui para o desenvolvimento de novas drogas, fato importante para a diminuição da dependência nacional à importação de fármacos e medicamentos'. Assim, este projeto propõe padronizar novos fitoterápicos para tratar doenças crônicas na população brasileira: doenças gastrointestinais (úlceras, colites, doença inflamatória intestinal), inflamação, dores crônicas, câncer e diabetes. Extratos serão preparados de acordo com normas farmacopêicas e avaliados sob aspectos farmacológicos (úlceras, câncer, diarreia, inflamação, diabetes, imunomodulação) e toxicológicos (toxicidade aguda e crônica, genotoxicidade). Os extratos mais promissores serão padronizados de acordo com normas internacionais. O trabalho será transdisciplinar, com participantes de vários campi da UNESP (Instituto de Química de Araraquara, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Instituto de Biociências de Botucatu, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Botucatu, Faculdade de Ciências de Assis, Faculdade de Ciências de Bauruda Universidade Estadual de Campinas, Universidade Estadual de Londrina, Universidade Federal de Santa Catarina e Universidade Federal de Alfenas), consolidando uma rede químico-farmacológica de estudos de plantas medicinais brasileiras. Nosso grupo de pesquisa sempre foi centrado no estudo químico-farmacológico de plantas com potencial atividade biológica. Os estudos compreendem o isolamento e identificação das substâncias presentes nos extratos vegetais, acompanhado de ensaios farmacológicos biomonitorados. Esse intercâmbio gerou o estudo de centenas de extratos

vegetais de várias espécies brasileiras, com grande volume de resultados e expressiva formação de recursos humanos, todos registrados nos respectivos Curriculum Lattes. Já foram isolados e identificados lactonas sesquiterpênicas, alcalóides, flavonóides, catequinas, taninos, terpenóides, ácidos fenólicos, naftopironas, glicolípideos e saponinas, vários com comprovada atividade antiulcerogênica, antiofídica, cicatrizante e antiinflamatória. Uma patente foi requerida junto a uma indústria farmacêutica nacional (INPI-PI0401592-4). Portanto, o engajamento de uma equipe multidisciplinar e interinstitucional favorece a ampla disseminação de conhecimento e o completo estudo integrado da planta medicinal bem como favorece a otimização dos recursos financeiros e fundamentalmente contribui para que o país obtenha avanços tecnológicos e científicos próprios para uma maior autonomia na área de medicamentos. (AU)



Título: Novos agentes terapêuticos obtidos de bactérias simbiotes de invertebrados brasileiros

Pesquisador Responsável: Mônica Tallarico Pupo

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

Valor Concedido: R\$2.866.280,52

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.165.084,03

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Programa BIOTA - Temático

Vigência: Início: 7/1/2014 **Término:** 6/30/2019

Resumo: Um "International Cooperative Biodiversity Group" (ICBG) com uma equipe interdisciplinar de médicos; farmacologistas, biólogos evolutivos e químicos tem como objetivo descobrir agentes terapêuticos produzidos por bactérias simbiotes brasileiras. O grupo tem foco em três áreas terapêuticas: 1) Infecções fúngicas; 2) Doença de Chagas e leishmaniose, e 3) Câncer de sangue - todas representando grandes ameaças à saúde humana com necessitando novos agentes terapêuticos. O ICBG tem plataformas de triagem nas três áreas e realizará desde triagens primárias até estudos in vivo em modelos animais. O ICBG irá focar na identificação de produtos naturais a partir de bactérias simbiotes de insetos sociais no Brasil, como formigas agricultoras que cultivam fungos. Estas formigas têm bactérias simbiotes especializadas que fornecem defesas químicas contra fungos patogênicos que ameaçam suas comunidades. A função ecológica das defesas químicas produzidas pelas bactérias - matar os fungos patogênicos preservando o fungo-alimento e o inseto hospedeiro - está alinhada aos requerimentos terapêuticos para antifúngicos, anticancerígenos e antiparasitários. Nossos esforços de descoberta farão uso de extensiva tecnologia de ponta e abordagens genômicas. Bactérias serão cultivadas em micro-escala para ensaios fenotípicos de alto desempenho, e as linhagens priorizadas serão re-cultivadas para ensaios secundários e desreplicação. Todas as linhagens serão genotipadas (16S), e aquelas mais promissoras terão seus genomas sequenciados e submetidos a análises de bioinformática. O ICBG irá direcionar esforços para catalogar a diversidade microbiana brasileira, treinar cientistas brasileiros, e dar suporte ao desenvolvimento de projetos de descoberta de fármacos no país. (AU)



Título: Proteopeptídeos naturais da fauna, flora e microbiota brasileira como potenciais modelos para o desenvolvimento racional de novos fármacos de uso terapêutico: isolamento, elucidação estrutural, síntese química e ensaios de atividade funcional

Pesquisador Responsável: Mario Sergio Palma

Vínculo Institucional: Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus de Rio Claro. Instituto de Biociências (IB)

Valor Concedido: R\$679.288,74

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$8.466,88

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Programa BIOTA - Temático

Vigência: Início: 6/1/2017 **Término:** 5/31/2022

Resumo: A natureza nos oferece um impressionante número de diferentes tipos de peptídeos biologicamente ativos. Nos organismos multicelulares existem um grande número de diferentes tipos de peptídeos, com funções de sinalização celular, regulação fisiológica, defesa imune, regulação do crescimento, homeostasia, reprodução, neurotoxicidade, produção de dor/analgésia, inflamação, entre outras funções. Neste sentido, os venenos animais oferecem muitos exemplos entre as toxinas de serpentes, escorpiões, aranhas, insetos e organismos marinhos. No caso das toxinas de natureza peptídica, a toxicidade destes componentes inspirou o desenvolvimento de fármacos para o tratamento da dor crônica. As plantas têm oferecido importantes modelos estruturais para o desenvolvimento de novos fármacos anticâncer, e os microrganismos têm fornecido inspiração para o desenvolvimento de várias linhas de antibióticos. Dessa maneira, o objetivo do presente trabalho é desenvolver um trabalho de biodescoberta objetivando identificar em alguns espécimes da fauna de artrópodes peçonhentos, da flora e da microbiota brasileira, componentes proteopeptídicos de estrutura química e potente atividade funcional como modelo de fármacos (leads) para o desenvolvimento racional de novos medicamentos de uso terapêutico. Para isso, na detecção e isolamento serão utilizadas abordagens com diferentes tipos de cromatografias líquida de alto desempenho, e sistema LC-MS e MS/MS (ou MSn), com enfoques proteômicos e/ou peptidômicos. Os componentes identificados, terão suas estruturas químicas determinadas pelo uso de uma série de técnicas espectroscópicas tais como: espectrometria de massas de alta resolução (para o sequenciamento peptídico), análises de dicroísmo circular (CD) (no estudo das estruturas secundárias), análises de RMN (técnicas de espectroscopia bidimensional de correlação total) para determinação da estrutura terciária (para alguns peptídeos) e/ou secundária (para outros peptídeos), modelagem molecular, e simulações de dinâmica molecular. Os peptídeos cuja estrutura forem determinadas serão sintetizados em fase sólida (combinando-se uma série de diferentes estratégias experimentais) com o uso de sistema de síntese automática/robotizada. O Laboratório de Biologia Estrutural e Zooquímica do CEIS/IBRC-UNESP está equipado e tem expertise para desenvolver múltiplos processos de síntese em fase sólida para peptídeos lineares, cíclicos, com pontes dissulfeto intra/extramoleculares, e de

peptídeos apresentando modificações químicas das cadeias laterais para diferentes resíduos de aminoácidos. Os peptídeos sintéticos (reproduzindo os peptídeos naturais) serão então purificados e submetidos a uma série de ensaios de atividades biológicas (desgranulação de mastócitos, liberação de atividade de LDH, quimiotaxia, antibiose, antibiofilme, inibição das atividades das enzimas COX-1 e COX-2, e atividade antimetabólica, antimicrobiana, toxicidade em sistema de ensaio com insetos e peixes). Todos esses bioensaios serão realizados sem o uso de modelos animais alternativos e/ou in vitro (com o uso de culturas celulares, e de proteínas recombinantes). (AU)



Título: Estudos de ressonância magnética de alta resolução e imagem de receptores em epilepsia refratária do lobo temporal: análises in vivo e ex vivo

Pesquisador Responsável: Edson Amaro Junior

Vínculo Institucional: Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (SBIBAE). Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAE)

Valor Concedido: R\$1.667.551,26

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.466.783,30

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Programa CINAPCE - Temático

Vigência: Início: 4/1/2007 **Término:** 12/31/2013

Resumo: Esta proposta de pesquisa está centrada no estudo da epilepsia refratária do lobo temporal mesial (MTLE) por ressonância magnética (RM) de alta resolução, imagem de neuro-receptores e correlações histo-radiológicas. Esta abordagem permitirá o desenvolvimento de métodos para correlacionar imagens in vivo e ex vivo. Nesta linha, são propostos 3 projetos que irão investigar as bases da alteração de sinal de RM, o perfil de transportadores de serotonina detectado por imagem molecular e a caracterização global do parênquima cerebral em pacientes com MTLE. Os projetos correspondentes são bases histológicas do sinal de rm no lobo temporal" (projeto A), imagem molecular em epilepsia do lobo temporal mesial: quantificação in-vivo e ex-vivo de transportadores de serotonina (projeto B) e imagem do cérebro inteiro utilizando RM de alta resolução em pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal mesial (projeto C). As versões completas dos projetos A, B e C encontram-se no nos apêndices I, II e II respectivamente. Os recursos (pesquisadores, técnicos, parque de imagem) mobilizados para a execução desta pesquisa tomarão disponível para a rede CInAPCe: 1) uma equipe multidisciplinar capaz de integrar epileptologia clínica e experimental, métodos inovadores de aquisição e processamento de imagens e análise histopatológica avançada; 2) um parque de imagens no estado-da-arte para estudos avançados; 3) novas metodologias para correlações histo-radiológicas; 4) novas ferramentas para o processamento de imagens de segunda ordem; 5) capacitação em imagem molecular. Esses recursos científicos e tecnológicos são aplicáveis a outras áreas importantes da pesquisa biomédica (oncologia, doenças neurodegenerativas e psiquiátricas) e estão formatados para serem integrados a um ambiente de rede compartilhando informações com outros centros através de ensino à distância. Este é um requisito essencial para o desenvolvimento de telemedicina, um recurso-chave para as atividades de pesquisa, educação e telediagnóstico. Apesar da importância da epilepsia em saúde pública, o número de pesquisadores e clínicos treinados em áreas correlatas das neurociências ainda é pequeno. Espera-se que a iniciativa da rede CInAPCe promova um progresso rápido nesse campo. Em consequência, temos a responsabilidade de disseminar o conhecimento gerado nos diferentes projetos da rede para a comunidade médico-científica. Por esta razão, o principal enfoque de nossa proposta no campo educacional volta-se para a transferência de tecnologia de processamento de imagem usando morfometria baseada em voxel (VBM: voxel based

morphometry), técnicas de aquisição de imagem molecular e banco de dados e data mining em neuroimagem. Como a epilepsia é uma doença que causa muita ansiedade na população em geral, é nossa intenção providenciar um sítio na web dedicado a aumentar o conhecimento público sobre os avanços científicos obtidos pelos projetos da rede CInAPCe. (AU)



Título: Centro multimodal de neuroimagens para estudos em epilepsia

Pesquisador Responsável: Fernando Cendes

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

Valor Concedido: R\$18.754.883,05

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$17.848.942,10

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Programa CINAPCE - Temático

Vigência: Início: 4/1/2007 Término: 3/31/2013

Resumo: Esta proposta de pesquisa está centrada no estudo da epilepsia refratária do lobo temporal mesial (MTLE) por ressonância magnética (RM) de alta resolução, imagem de neuro-receptores e correlações histo-radiológicas. Esta abordagem permitirá o desenvolvimento de métodos para correlacionar imagens in vivo e ex vivo. Nesta linha, são propostos 3 projetos que irão investigar as bases da alteração de sinal de RM, o perfil de transportadores de serotonina detectado por imagem molecular e a caracterização global do parênquima cerebral em pacientes com MTLE: A) Bases histológicas do sinal de RM no lobo temporal; B) imagem molecular em epilepsia do lobo temporal mesial: quantificação in-vivo e ex-vivo de transportadores de serotonina; C) imagem do cérebro inteiro utilizando RM de alta resolução em pacientes com epilepsia refratária do lobo temporal mesial. Os recursos (pesquisadores, técnicos, parque de imagem) mobilizados para a execução desta pesquisa tomarão disponíveis para a rede CInAPCe: 1) uma equipe multidisciplinar capaz de integrar epileptologia clínica e experimental, métodos inovadores de aquisição e processamento de imagens e análise histopatológica avançada; 2) um parque de imagens no estado-da-arte para estudos avançados; 3) novas metodologias para correlações histo-radiológicas; 4) novas ferramentas para o processamento de imagens de segunda ordem; 5) capacitação em imagem molecular. Esses recursos científicos e tecnológicos são aplicáveis a outras áreas importantes da pesquisa biomédica (oncologia, doenças neurodegenerativas e psiquiátricas) e estão formatados para serem integrados a um ambiente de rede compartilhando informações com outros centros através de ensino a distância. Este é um requisito essencial para o desenvolvimento de telemedicina, recurso-chave para as atividades de pesquisa, educação e telediagnóstico. Apesar da importância da epilepsia em saúde pública, o número de pesquisadores e clínicos treinados em áreas correlatas das neurociências ainda é pequeno. Espera-se que a iniciativa da rede CInAPCe promova um progresso rápido nesse campo. Em consequência, temos a responsabilidade de disseminar o conhecimento gerado nos diferentes projetos da rede para a comunidade médico-científica. Por esta razão, o principal enfoque de nossa proposta no campo educacional volta-se para a transferência de tecnologia de processamento de imagem usando morfometria baseada em voxel (VBM: voxel based morphometry), técnicas de aquisição de imagem molecular e banco de dados e data mining em neuroimagem. Como a epilepsia é uma doença que causa muita ansiedade na população em geral, é nossa intenção providenciar um

sítio na web dedicado a aumentar o conhecimento público sobre os avanços científicos obtidos pelos projetos da rede CInAPCe. (AU)



Título: Produtos de invertebrados marinhos: agentes quimioterápicos anti-proliferativos, antibióticos, e contra doenças tropicais

Pesquisador Responsável: Roberto Gomes de Souza Berlinck

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

Valor Concedido: R\$1.785.864,48

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.725.839,81

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 3/1/2002

Término: 8/31/2006

Resumo: A gigantesca biodiversidade brasileira é considerada uma das mais importantes fontes para a descoberta de novas substâncias com atividade farmacológicas, ainda que tenha sido minimamente explorada nesse sentido. Tal como sua rica flora amazônica e atlântica, a fauna marinha brasileira ainda permanece praticamente inexplorada do ponto de vista químico e farmacológico. Em se considerando que os organismos marinhos constituem uma das mais promissoras fontes naturais na busca por novos compostos com atividades biológicas que possam ser utilizadas no tratamento de doenças humanas, a costa brasileira de 8.000 km representa um grande potencial para a descoberta de novas substâncias bioativas de interesse médico e farmacológico. Nesse projeto, nos propomos a realizar o isolamento de substâncias bioativas, de extratos submetidos a bioensaios de atividade anti-proliferativa (contra células normais e tumorais), atividade antibiótica e de inibição de enzimas de vetores de doenças tropicais (Doença de Chagas e Leishmaniose). A seleção de bioensaios direcionados à descoberta de substâncias ativas contra estes três grupos de patologias se justifica. Em primeiro lugar, diversos tipos de câncer constituem a segunda principal causa mortis de seres humanos no mundo e, por isso, programas que objetivem a descoberta de novos agentes anti-tumorais são sempre importantes, em se considerando o pequeno número de fármacos com seletiva e potente ação antitumoral disponíveis para a terapia de diferentes tipos de câncer. Além disso, embora vários produtos naturais isolados de diferentes fontes tenham apresentado potentes atividades antitumorais, seu mecanismo de ação é ainda pouco conhecido. Em segundo lugar, devido à resistência aos antibióticos tradicionais, diversos programas de triagem de produtos naturais vêm sendo desenvolvidos visando a descoberta de novos antibióticos eficazes contra microorganismos resistentes, não somente no meio acadêmico, mas principalmente pelas indústrias farmacêuticas multinacionais. Por último, doenças tropicais tais como a leishmaniose e doença de Chagas afetam milhões de pessoas que habitam os chamados países tropicais, como a Índia, a China, os países africanos, o Brasil e demais países da América Latina. A Organização Mundial de Saúde vem realizando um grande esforço para controlar ou mesmo erradicar estas doenças. Como estas doenças afetam populações economicamente carentes, apenas um número restrito de fármacos foi desenvolvido para o seu tratamento, sendo que vários apresentam sérias limitações terapêuticas. Esse projeto têm por objetivo a descoberta de

produtos naturais bioativos isolados a partir de quatro grupos de invertebrados marinhos: esponjas, ascídias, octocorais e briozoários. Dentre os organismos marinhos, animais pertencentes à estes grupos têm demonstrado ser as fontes mais promissoras de substâncias bioativas em diferentes tipos de bioensaios. Serão coletados mais de 300 animais em diferentes pontos da costa do Brasil. Os animais serão catalogados em conjunto com biólogos especialistas na taxonomia de cada um dos grupos. Alíquotas de cada animal serão extraídas e submetidas aos bioensaios para avaliar sua ação anti-proliferativa em células tumorais, ação antibiótica contra diferentes linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes a vários antibióticos, bem como inibição de enzimas específicas (a enzima gGAPDH de *T. cruzi*, e as enzimas PRPP sintetase e PRTases de *Leishmania* e de *T. cruzi*) isoladas dos parasitas que promovem a Doença de Chagas e a Leishmaniose. Extratos ativos serão selecionados para seu estudo químico, que envolverá etapas de screening químico, desreplicação, isolamento e identificação de substâncias bioativas. O isolamento será monitorado tanto por bioensaios e por técnicas químicas. Todas substâncias químicas puras isoladas serão avaliadas no bioensaio em que seu extrato bruto original mostrou ser ativo. Substâncias com atividade promissora serão avaliadas quanto ao seu mecanismo de ação biológico, com metodologias específicas empregadas para cada bioensaio. Deverão ser patenteadas aquelas substâncias que apresentem ação potente e seletiva, bem como um quimiotipo inédito e estruturalmente relevante. (AU)



Título: Reação inflamatória: mediadores envolvidos na gênese da dor, migração e ativação de leucócitos e septicemia

Pesquisador Responsável: Sérgio Henrique Ferreira

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

Valor Concedido: R\$8.831.343,96

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$8.041.297,36

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 3/1/2002 **Término:** 8/31/2006

Resumo: Nosso projeto tem como objetivos investigar os mediadores envolvidos na gênese da dor inflamatória e também na migração e ativação de leucócitos durante inflamação e na septicemia. Pretendemos investigar também tanto do ponto de vista básico como clínico, os mecanismos de ação de diversos analgésicos periféricos. No que diz respeito aos mediadores da dor inflamatória e mecanismos de ação de analgésicos periféricos demonstramos que durante o processo inflamatório, a liberação de prostaglandinas e aminas simpáticas (mediadores que sensibilizam os nociceptores) depende da liberação de uma cascata de citocinas. A liberação de prostaglandinas é estimulada por IL-1b/IL-6 e de aminas simpáticas por quimiocinas. A liberação dessas citocinas depende da produção de TNF-alfa. Observamos também que durante o processo inflamatório ocorre liberação de citocinas inibitórias (IL-4, IL-10 e IL-13) que modulam negativamente a dor inflamatória. A nível do neurônio sensitivo a hiperalgesia depende do balanço entre os níveis citosólicos de AMPc (hiperalgésico) e de GMPc (anti-hiperalgésico). Assim sendo, a hiperalgesia pode ser controlada por substâncias que estimulam a síntese de GMPc e/ou que inibe a síntese de AMPc. Observamos também que a administração crônica (14 dias) de prostaglandinas, ou de citocinas hiperalgésicas induzem hiperalgesia persistente nos animais que perdura por pelo menos 60 dias pós o término da administração dos estímulos. Demonstramos também que os opióides além do efeito central apresentam efeitos analgésicos a nível periférico. Investigando os mecanismos de controle central da dor observamos que a estimulação do núcleo préteccal anterior causa analgésica profunda e duradoura sem qualquer evidência de resposta aversiva. Concomitantemente temos desenvolvido estudos clínicos em colaboração com docentes da disciplina de Anestesiologia, responsáveis pelo ambulatório de dor do HC-FMRP. Alguns achados obtidos em modelos experimentais foram testados em humanos com resultados satisfatórios, principalmente no que se refere à obtenção de alternativas que permitam redução do uso de opióides no controle de dor crônica. Assim demonstramos que inibidores de canais de cálcio e/ou agonistas colinérgicos potencializam a analgesia opiácea. Em relação aos mediadores envolvidos na migração e ativação dos leucócitos, nossos resultados contribuíram para a demonstração que as células residentes, entre elas os macrófagos e mastócitos tem um papel importante para o recrutamento de leucócitos para o foco inflamatório, via liberação de fatores quimiotáticos. Quando trata-se de reação

inflamatória de origem imune os linfócitos são as principais células que liberam os fatores quimiotáticos. Contribuímos também para a formação do conceito que o óxido nítrico é um mediador fundamental para a atividade microbicida tanto dos macrófagos como dos neutrófilos e eosinófilos. Demonstramos também, que durante septicemia ocorre falência da migração de neutrófilos pra o foco infeccioso e que o processo é mediado por NO. (AU)



Título: Aproximação genômica e pós-genômica ao estudo das malárias humanas de *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* na Amazônia brasileira

Pesquisador Responsável: Hernando Antonio del Portillo Obando

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

Valor Concedido: R\$8.626.865,58

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$8.034.234,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 6/1/2002 **Término:** 2/28/2007

Resumo: Apesar dos enormes esforços de pesquisa, a malária permanece sendo a doença parasitária mais devastadora da humanidade, com cerca de 200-300 milhões de casos anuais e entre 1,7 e 2,4 milhões de mortes, principalmente em crianças com idade abaixo de cinco anos. No Brasil, a Região Amazônica é responsável por quase todos os casos clínicos de malária, mais de 600.000 no ano passado, com uma perda econômica estimada em 100-200 milhões de dólares. É interessante que as espécies mais prevalentes de parasitas da malária, *Plasmodium falciparum* e *P. vivax*, são simpátricas na Amazônia Brasileira, oferecendo uma oportunidade única para os estudos comparativos. Em 1997, um Consórcio Internacional compreendendo o Centro Sanger, o TIGR e a Universidade Stanford lançou o Projeto Genoma de *P. falciparum*. Nesse mesmo ano, relatou-se a construção de uma biblioteca genômica representativa de *P. vivax*, iniciando-se em sentido estrito a era genômica das pesquisas sobre a malária humana. A finalização do genoma de *P. falciparum*, bem como avanços significativos no genoma de *P. vivax*, foram recentemente anunciados no 11th Meeting of the Malaria Genome Consortium (Hinxtton, 5-6 de junho de 2001). Propomos aqui o uso de abordagens genômicas e pós-genômicas em três áreas principais de pesquisa em malária, em que temos trabalhado, com o uso de outras abordagens metodológicas, ao longo dos últimos dez anos: fatores de virulência, genética de populações e quimioterapia. Além disso, através da integração com o Centro de Bioinformática da USP, propomos a criação de um banco de dados de seqüências e imagens de microarrays (MalDB) para explorar de modo completo toda essa nova informação biológica. Virulência: O seqüenciamento das regiões subteloméricas de *P. falciparum* e *P. vivax* revelou a existência de famílias multigênicas que codificam potenciais determinantes de virulência. Propomos a determinação do repertório genômico destas famílias multigênicas, em isolados da Amazônia brasileira, através do seqüenciamento de aproximadamente 10 Mpb de parasitas obtidos de pacientes infectados em diferentes regiões. Com esta informação, serão construídos microarrays contendo "todo" o repertório brasileiro de genes de virulência de *P. vivax* e *P. falciparum*, a serem usados na determinação dos padrões de expressão em pacientes com diferentes manifestações clínicas da infecção, incluindo-se aqui amostras de parasitas da África e Ásia. Esses resultados devem revelar padrões de expressão associados com pacientes sintomáticos e assintomáticos, e padrões associados às formas graves com comprometimento renal e pulmonar encontradas principalmente no Brasil. Além disso, a análise das seqüências

expressas poderão revelar motivos conservados que servirão de base para abordagens racionais futuras visando ao desenvolvimento de novas vacinas e/ou drogas anti-maláricas. Genética de populações: O conhecimento da complexidade genética em populações de *P. vivax* e de *P. falciparum* da Amazônia brasileira é relativamente limitado. Propomo-nos a gerar marcadores de microssatélites para *P. vivax*, e a utilizá-los juntamente com aqueles já descritos para *P. falciparum*, para determinar a complexidade genética dessas duas espécies na Amazônia brasileira. Além disso, será gerado um mapa de mutações pontuais (SNPs) em uma região do cromossomo 2 de *P. falciparum* que contém os loci antigênicos *msp2*, *msp3* e *msp4*, bem como do cromossomo 9 contendo o locus antigênico *msp1*, para determinar a frequência de recombinação meiótica em populações naturais de parasitas. Sem um conhecimento aprofundado desses parâmetros, quaisquer intervenções futuras de natureza de controle, tais como vacinas ou novas drogas, estarão seriamente comprometidas e colocarão em risco a disposição das populações de áreas endêmicas brasileiras de participarem como voluntárias em diferentes ensaios clínicos. Novos alvos de drogas. O seqüenciamento completo do genoma de *P. falciparum* foi concluído, e um conjunto de oligonucleotídeos representando todos os 6.000 genes está disponível no mercado. Portanto, propomo-nos a construir um microarray de *P. falciparum* para descobrir novos alvos de drogas concentrando-nos inicialmente em drogas cujo alvo é a via dos isoprenóides. Uma vez que esta via está restrita a uma organela única dos plasmódios, o apicoplasto, ela vem sendo muito estudada ao longo dos últimos anos. Os genes que apresentarem sua expressão significativamente alterada após o tratamento com as drogas selecionados, serão posteriormente inativados (knocked out) para determinar quais são essenciais. Utilizaremos também outra organela do parasita, o acidocalcissoma, como um novo alvo para o desenvolvimento de drogas. Ao contrário do apicoplasto, não há informação básica sobre o acidocalcissoma. Propomo-nos a determinar a estrutura molecular completa desta organela utilizando principalmente enfoques de espectrometria de massa. Esta informação será utilizada para testar drogas que potencialmente afetem esta organela de modo específico, tanto in vivo como in vitro. No futuro, os dados obtidos com inibidores específicos destas duas organelas, serão utilizados para o desenvolvimento racional de novas drogas antimaláricas. Banco de dados e de imagens de malária (MalDB). O armazenamento e uso de toda a informação a ser gerada através deste projeto requerem um importante aporte da bioinformática para a sua exploração e mineração. Propomo-nos assim criar um banco de dados e imagens de malária (MalDB) no Centro de Bioinformática da USP. A existência deste banco servirá a um propósito duplo. Em primeiro lugar, garantir o armazenamento adequado e a recuperação mais efetiva da informação biológica gerada neste projeto. Em segundo lugar, desenvolver ferramentas de bioinformática específicas para seqüências e imagens de microarrays de plasmódios, um campo que está em sua infância e traz a promessa de acelerar a descoberta de estratégias alternativas de controle. Acreditamos que a proposta aqui apresentada, utilizando as abordagens genômica e pós-genômica no estudo das duas espécies mais prevalentes de parasitas de malária no Brasil, merece figurar entre as prioridades de financiamento da F APESP. Além disso, apesar de representar grandes perdas sócio-econômicas para o país, infelizmente há uma tendência nacional de diminuição na pesquisa biomédica em malária (1). Em contraste, há internacionalmente uma tendência oposta, que inclui um aumento significativo de financiamento à pesquisa em malária. A interação de 7 pesquisadores de malária com 3 pesquisadores de ciências da computação permitirá um crescimento vertical de conhecimento em diversas áreas, incluindo a área de bioinformática. Isto proporcionará, ao fim deste projeto temático, as bases para uma futura abordagem biotecnológica e racional no desenvolvimento de novas drogas, vacinas ou estratégias alternativas de controle da doença.1. Rodrigues OS,

Fonseca L & Chaimovich H. 2000. Mapping câncer, cardiovascular and malaria research in Brazil. Brz J Med Biol Res, 33: 853-867. (AU)



Título: Papel do polimorfismo genético na resposta imune em humanos: abordagem por genotipagem e análise de expressão gênica

Pesquisador Responsável: Anna Carla Renata Krepel Goldberg

Vínculo Institucional: Secretaria da Saúde (São Paulo - Estado). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Instituto do Coração Professor Euryclides de Jesus Zerbini (INCOR)

Valor Concedido: R\$3.879.252,42

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$3.312.365,63

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 6/1/2002 **Término:** 7/31/2006

Resumo: É parte integrante desta proposta não só estudar de forma sistemática a variabilidade do genoma humano, procurando identificar o risco genético individual para doenças multifatoriais, mas também avaliar seu impacto funcional. 1) Recentemente foi identificada uma nova família de genes denominada MIC (MHC Class I Chain-related). MICA e MICB estão localizados próximos ao locus HLA-B, são genes funcionais com características biológicas distintas. Até o momento já foram identificados 49 alelos de MIC-A e 11 alelos de MIC-B. A expressão dessas moléculas é induzida por "stress" celular, e sua expressão já foi demonstrada em células epiteliais normais e tumorais, em endotélio e em várias outras. Para avaliar o papel de MIC na resposta imune faremos uma comparação da distribuição dos alelos do gene MIC-A na população normal de São Paulo e em pacientes com a doença de Behçet, além da análise da expressão do gene MIC-A em tumores epiteliais com níveis diversos de estadiamento; 2) em outra abordagem faremos uma análise circunstanciada do papel do polimorfismo genético de citocinas envolvidas na resposta imune a doenças, comparando dados funcionais e clínicos com a genotipagem de SNPs e avaliação da expressão gênica de genes candidatos por técnicas de RT-PCR e por "microarray" na cardiomiopatia crônica da doença de chagas, na doença reumática do coração e na rejeição crônica a transplantes renais e cardíacos, linhas de pesquisa majoritárias no laboratório. Devido a natureza dos trabalhos propostos e do acúmulo de informações já existentes, será necessária a obtenção e normatização dos dados genéticos referentes às amostras de indivíduos normais, integrando dados do banco de DNA do laboratório. (AU)



Título: Biologia molecular dos sistemas renina-angiotensina e calicreínas cininas

Pesquisador Responsável: João Bosco Pesquero

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

Valor Concedido: R\$5.220.756,71

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$4.966.774,27

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 12/1/2002 Término: 2/28/2007

Resumo: Os sistemas renina-angiotensina (SRA) e calicreína-cininas (SCC), exercem papéis importantes na regulação de vários processos fisiológicos e patológicos relacionados ao controle da pressão arterial e também exercem efeitos sobre uma variedade de processos como a promoção de crescimento e hipertrofia celular, transmissão de dor e nos processos inflamatórios, entre outros. O principal efetor do SRA é a angiotensina II (AngII) e o do SCC são as cininas como a bradicinina (BK). Tanto as cininas como a AngII agem através da ativação de receptores acoplados a proteína G (GPCR): os receptores AT1 e AT2 (e seus sub-tipos) no caso da AngII, e os receptores B1 e B2 no caso das cininas. Pela sua importância nos processos fisiopatológicos envolvendo a regulação da pressão arterial, e pela grande homologia entre os seus receptores, esses dois sistemas têm sido objeto de estudos de nossos laboratórios, envolvendo a modelagem molecular e mutações sítio-dirigidas dos receptores, estudos conformacionais de peptídeos sintéticos representativos de sequências do receptor AT1 e sua interação com membranas, e diversos aspectos da biologia molecular dos dois sistemas. O presente projeto se propõe a dar continuidade a esses estudos através da investigação dos vários temas relacionados abaixo. A) Relações entre estrutura e atividade do receptor AT1 de angiotensina: I. modelagem de Receptores Acoplados a Proteína G; II. propriedades conformacionais de peptídeos contendo sequências de GPCRs e de proteína G; III. estudo mutacional do mecanismo da transdução do sinal no receptor AT 1; IV. requisitos estruturais para a dimerização do receptor A T 1; V. processamento do complexo AngII-receptor AT 1; VI. síntese e correlação estrutura-atividade biológica de análogos da Ang II e da BK em solução e em presença de membranas modelo; VII. papel das regiões não traduzidas do gene do AT1 na regulação funcional do receptor. B) Biologia molecular do sistema calicreína-cininas; VIII. estudo da regulação da expressão do gene da carboxipeptidase M humana; IX. Geração de ratos transgênicos com superexpressão do receptor B2 de bradicinina no coração; X. geração e caracterização de camundongos transgênicos com superexpressão do receptor B1 de cininas no endotélio; C) papel do SCC em processos patológicos; XI. papel do sistema calicreína-cinina no desenvolvimento de câncer de mama e implicações no processo de angiogênese; XII. importância do sistema calicreína-cininas na gênese e manutenção do choque endotóxico; D) desenvolvimento de antagonistas para receptores da AngII e BKXIII. Desenvolvimento de

antagonistas dos receptores B1 e B2 das cininas e AT1 da angiotensina utilizando SELEX; XIV. identificação de mutações no gene do receptor B1 das cininas e seu papel na obesidade. (AU)



Título: Bases moleculares do controle da proliferação celular e origem de neoplasias na era de genômica e proteômica

Pesquisador Responsável: Mari Cleide Sogayar

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

Valor Concedido: R\$4.367.416,45

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$4.176.015,36

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 3/1/2003

Término: 9/30/2009

Resumo: Este projeto visa a atualização e ampliação do projeto Temático desenvolvido nos últimos 5 anos (Proc. No. 95/9344-4). O Objetivo Geral é desvendar as bases moleculares dos processos normais e regulados de proliferação e diferenciação celular e do desvio deste controle, que ocorre em células que dão origem a tumores, utilizando modelos de transgênese em sistemas celulares e em animais, além de tecnologias de Genômica, Proteômica, Engenharia de Tecidos e Bioinformática. Como Objetivos Experimentais específicos, propõe-se realizar: 1) análise da expressão de genes associados com o controle de proliferação e diferenciação celular e com a origem de neoplasias; 2) busca, isolamento e caracterização estrutural de genes diferencialmente expressos na presença de agentes mitogênicos, indutores de diferenciação, vírus tumorais e agentes anti-tumorais/anti-proliferativos; 3) análise funcional, in vitro, de genes isolados no item 2; 4) análise funcional, in vivo, de genes isolados no item anterior; gerando animais transgênicos e "knock-out"; 5) isolamento, cultura, caracterização e modificação genética de células obtidas de tecidos e órgãos humanos; 6) análise e isolamento de novos genes humanos e de animais; 7) produção de proteínas recombinantes de interesse científico e biotecnológico; 8) geração de anticorpos policlonais específicos contra proteínas de interesse no projeto. A viabilidade do projeto baseia-se numa Equipe consolidada de cerca de 30 pessoas, distribuídas em 2 laboratórios (Laboratório de Biologia Celular e Molecular e Unidade de Ilhotas Pancreáticas Humanas) bem equipados e numa rede de interações ("networking") com grupos nacionais e estrangeiros. Além de contribuir para a geração de novos conhecimentos relevantes, espera-se continuar formando pessoal bem treinado e qualificado para utilizar os conhecimentos gerados no projeto para desenvolver e formular novas estratégias de Terapia Celular e Molecular de doenças. (AU)



Título: Estudo de relação farmacocinética/farmacodinâmica de duas terapias de erradicação de *Helicobacter pylori*

Pesquisador Responsável: José Pedrazzoli Júnior

Vínculo Institucional: Universidade São Francisco (USF). Campus Bragança Paulista. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Valor Concedido: R\$2.254.622,71

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.189.827,12

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 10/1/2003 **Término:** 1/31/2008

Resumo: A infecção pelo *Helicobacter pylori* é considerada como a infecção bacteriana crônica mais comum no ser humano, ela está associada com dano gástrico crônico e úlcera péptica tendo sido considerada um agente carcinogênico do tipo I, e sua erradicação é capaz de alterar a história natural da úlcera péptica e indicada para o tratamento de doença ulcerosa péptica com ou sem hemorragia, linfoma gástrico de baixo grau de malignidade, gastrite severa e após ressecção de câncer gástrico precoce. Os nossos conhecimentos atuais dos tratamentos utilizados na erradicação deste patógeno têm sido baseados em resultados de estudos clínicos envolvendo a combinação de medicamentos, a partir de tentativa e erro. O desenvolvimento de uma terapia simples, segura e eficaz requer o domínio da farmacologia dos agentes a serem empregados, sua capacidade de atingir concentrações adequadas no local de atuação, bem como características do microorganismo e do hospedeiro. Vários fatores que associam estas variáveis foram descritos e correlacionados com o sucesso ou fracasso de terapias antimicrobianas, com drogas isoladas ou em associação, entre eles, a razão área sobre a curva de concentração no tempo sobre o MIC (concentração inibitória mínima), o período de tempo que a concentração local de antibióticos permanece acima do MIC, a concentração máxima atingida por um antimicrobiano em seu local de ação ou se há adição, sinergismo ou antagonismo entre duas ou mais drogas, quando empregadas em associação para a erradicação do microorganismo. Apesar de estes aspectos farmacodinâmicos serem amplamente conhecidos e utilizados, ainda não foram avaliados na infecção pelo *H. pylori*. Objetivo: investigar, dentro de uma situação clínica real de erradicação do *Helicobacter pylori*, os fatores potencialmente relacionados com sucesso ou fracasso dos esquemas terapêuticos mais empregados em nosso meio, através da análise dos seguintes índices farmacodinâmicos: a razão área sobre a curva de concentração no tempo/MIC (concentração inibitória mínima), o período de tempo que a concentração de antibióticos permanece acima do MIC, a concentração máxima atingida por um antimicrobiano, tanto em suco gástrico quanto em sangue, bem como a densidade de colonização da mucosa gástrica pelo microorganismo. Métodos: 80 pacientes de ambos os sexos, de 21 a 60 anos, do ambulatório de gastroenterologia do HUSF, com diagnóstico endoscópico de gastrite, portadores do *H. pylori*... (AU)



Título: Células B-1: atividade biológica e importância na implantação e metastatização do melanoma murino experimental

Pesquisador Responsável: José Daniel Lopes

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

Valor Concedido: R\$1.341.084,65

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.272.451,25

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

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

Resumo: Desde que Hayakawa e Hardy (1) identificaram células B-1 há 20 anos atrás, iniciou-se a discussão sobre a origem e função deste subtipo celular. Apesar do grande volume de informações obtidas recentemente na tentativa de elucidar os aspectos fenotípicos, ontogênicos e fisiológicos destas células, pouco é conhecido sobre seu papel na reposta inflamatória. A célula B-1 é um subtipo da linhagem B. São caracterizadas pelas propriedades que têm de autorenovação e produção de IgM autoreativas. São encontradas predominantemente na cavidade peritoneal e pleural. Há evidências da presença de precursores na vida fetal localizados na esplancnopleura, no omento e fígado. É chamada linhagem promíscua por expressar marcadores para células B (B220, IgM), células T (CD5) e macrófagos (Mac-1). Plytycz (2) considera esta infidelidade de linhagem da célula B-1 como a expressão de um fóssil vivo ou uma reminiscência da evolução do sistema imune. Células B-1 são classificadas em dois subtipos. Células B-1a que são CD5+ e derivam de precursores raros ou ausentes na medula óssea adulta, enquanto células do subtipo B-1 b são CD5- e possuem progenitores na medula óssea adulta capazes de reconstituir 50% desta subpopulação celular em animais irradiados quando comparados a animais não manipulados (3). Foi demonstrado que células B-1, principalmente B-1 b, estão presentes no sobrenadante de cultura de células peritoneais aderentes. Além disso, o recultivo destas células induz a expressão de características fenotípicas e fisiológicas de fagócitos mononucleares (4). Quando células B esplênicas são cultivadas na presença de fibroblastos foram caracterizadas como células bifenotípicas B/macrófago (5). Também ficou demonstrado que células B-1 migram para um foco inflamatório específico, aderem ao vidro e diferenciam-se em células fenotipicamente semelhantes a macrófagos (4). Contudo, ainda não está comprovado se a transformação de células B-1 em fagócitos também ocorre in vivo. Assim como, não está esclarecido o papel de fagócitos de origens diferentes na resposta inflamatória. Alguns trabalhos elucidam algumas possíveis funções desta célula na resposta imune. Ficou demonstrado que macrófagos derivados de B-1 produzem PGE2. Além de aumentarem a produção de COX-2 no foco inflamatório (6). Célula B-1 está presente em lesões periodontais (7) e lesões de hipersensibilidade tardia em camundongos (8). Foi também demonstrado que células B-1 desempenham papel central na formação de células gigantes em foco inflamatório induzido por corpo estranho (Bogsan, submetido). Apesar da função das

células B-1 ainda não estar definida, pode-se sugerir uma atividade modulatória dessas células sobre a atividade efetora de outras células. Camundongos Xid, uma linhagem que não expressa tirosina kinase de Bruton e não produz células B-1, são mais resistentes à infecção por T.cruzi (9) e P.brasiliensis (Kipinis, comunicação pessoal). Estes dados sugerem que células B-1 tem ação supressora em relação a células efectoras, tais como macrófagos, na resposta imune a parasitas. Esta ação supressora in vitro foi caracterizada. Popi et al (submetido) demonstraram a influência de células B-1 na atividade fagocítica de macrófagos, assim como no seu estado de ativação. Ficou também caracterizado que essa atividade supressora é mediada pela interleucina IL-10. Além disso, ficou demonstrado que células B-1 recultivadas diferenciam-se em fagócitos e preservam a capacidade de modular a atividade de macrófagos. (AU)



Título: Estudo de nitrosilos de rutênio capazes de liberar NO por fotoindução e medida de sua atividade biológica e aplicação em terapia fotodinâmica

Pesquisador Responsável: Lusiane Maria Bendhack

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

Valor Concedido: R\$1.118.228,21

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.057.351,93

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 12/1/2003 **Término:** 5/31/2008

Resumo: O óxido nítrico (NO) participa de uma série de eventos biorregulatórios importantes como controle da pressão sanguínea (via vasodilatação), neurotransmissão e citotoxicidade de macrófagos. Porém, devido à sua alta instabilidade (meia vida de aproximadamente 5 segundos) em sistemas biológicos, torna-se difícil estudar seus efeitos. Assim, existe um grande interesse em compostos químicos que possam servir de veículos para a liberação controlada de NO nos sistemas biológicos. Estudos realizados pelo nosso grupo, mostram que compostos nitrosotíóis produzem liberação espontânea de NO e que a fotoindução acentua muito a liberação de NO pelos nitrosotíóis (Ceron e Cols., 2001). Porém, a liberação espontânea de NO nos parece desfavorável, uma vez que deve aumentar os efeitos colaterais produzidos pela liberação espontânea de NO em locais diferentes daqueles submetidos à terapia fotodinâmica. Dessa forma, a busca de espécies que possam ser agentes liberadores de NO somente quando estimulados, passa a ser de grande interesse e estratégico no desenvolvimento de novas drogas nitrosilas. Alguns complexos de rutênio (II), são compostos de alta estabilidade e possíveis fontes da molécula de NO. Neste projeto, estudaremos o efeito de complexos nitrosilos de rutênio, que serão sintetizados no Laboratório de Química da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto -USP, sob supervisão do Prof. Dr. Roberto Santana da Silva. Entre os compostos que serão sintetizados, escolheremos aqueles que não liberem NO espontaneamente, mas somente através de foto-indução. Para tanto, mediremos a concentração de NO liberado na ausência e presença de foto-indução pelo uso de detecção amperométrica. Além disso, o composto escolhido, deve ter atividade biológica de relaxamento vascular somente quando na presença de substâncias que causem a redução do complexo estudado a NO (controle positivo). Após a realização desses estudos, ou seja, após a escolha dos compostos que apresentam essas duas características básicas, em uma próxima etapa avaliaremos o efeito anti-tumoral dos complexos escolhidos, sobre a linhagem de células de melanoma murinos e humanos de diferentes estágios de progressão tumoral. Posteriormente, as drogas selecionadas com base no efeito in vitro serão testadas sobre o modelo animal, obtido pela injeção subcutânea de linhagens celulares tumorigênicas, também selecionadas com base nos ensaios in vitro, na região dorsal de camundongos singênicos ou nude. Avaliaremos a capacidade desses compostos em reverter o tumor induzido. (AU)



Título: Desconstrução molecular do módulo de controle do ciclo celular em células adrenocorticais y1 de camundongo

Pesquisador Responsável: Hugo Aguirre Armelin

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

Valor Concedido: R\$2.445.435,27

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.308.598,69

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 12/1/2003 Término: 7/31/2008

Resumo: Nosso laboratório vem, há décadas (ARMELIN, 1975), trabalhando na definição de mecanismos moleculares envolvidos no controle do ciclo celular, recentemente dando ênfase à linhagem Y1 de células adrenocorticais de camundongo (LOTFI et al, 2000). Os resultados que obtivemos nos últimos 4 anos (LEPIQUE et al, 2000; LOTFI; ARMELIN, 2001; FORTI et al, 2002; SCHWINDT et al, 2003; ROCHA et al, 2003) nos permitiram elaborar um módulo de rede de sinalização que integra sinais iniciados nos receptores transmembranares de FGF2 (Fibroblast Growth Factor 2), ACTH (Hormônio Adrenocorticotrópico) e AVP (Arginina-Vasopressina). FGF2 é um forte mitógeno para as células Y1, enquanto ACTH e AVP são antagonistas da ação mitogênica de FGF2. Adotamos a tática experimental de estudar as interações de FGF2 com ACTH ou A VP com o objetivo de encontrar vias moleculares de sinalização que integrassem os sinais oriundos dos respectivos receptores e explicassem o antagonismo entre esses hormônios. O racional dessa abordagem envolvia a premissa provável de que esse objetivo levaria a reações importantes do módulo de controle da transição GO->G1->S do ciclo celular das células Y1. De fato, essa premissa se realizou e os resultados experimentais obtidos levaram ao cerne do módulo de controle procurado. Neste momento, resultados não publicados e observações preliminares nos permitem propor um módulo ampliado da via mitogênica disparada pelos receptores de FGF2, que regula a transição GO->G1->S do ciclo celular das células Y1. Este módulo de rede de sinalização inclui hipóteses cuja validação experimental é a meta deste projeto temático. O plano experimental envolve: a) aplicação da tecnologia convencional do DNA recombinante a cultura de células de camundongo (clonagem e sequenciamento de genes e ESTs, construção de vetores de expressão, transfeições transientes e permanentes, etc.); b) bloqueio funcional de genes/proteínas por interferência de RNA (RNAi); c) análise de expressão gênica por "microarrays" de cDNA e d) análise de complexos protéicos por "duplo híbrido em levedura" ou isolamento por afinidade, resolução em SDS-PAGE seguida de espectroscopia de massa. (AU)



Título: Estudo de polimorfismo em genes responsáveis pela biossíntese, ação e metabolização de esteróides sexuais em afecções ginecológicas estrogênio-dependentes e no climatério

Pesquisador Responsável: Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

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

Valor Concedido: R\$1.010.842,69

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$931.409,54

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 12/1/2003 **Término:** 6/30/2008

Resumo: O presente projeto tem como objetivo correlacionar a presença de um amplo painel de polimorfismos em genes responsáveis pela biossíntese, ação e metabolização dos esteroides sexuais, com a presença de condições ginecológicas benignas (endometriose, miomatose uterina e menopausa) e malignas (carcinoma de ovário, endométrio). Para cada uma das afecções ginecológicas citadas serão incluídas, em cada sub-projeto temático, pelo menos 200 mulheres portadoras de cada uma dessas condições ginecológicas. Um total de 24 polimorfismos serão estudados para cada uma das pacientes. Os genes alvo do presente estudo serão: CYP1A, CYP1B1, CYP3A4, CYP17, CYP19, COLIA1, COMT, GSTM1, osteocalcina, lípase hepática, receptor de vitamina D, receptor de androgênios, receptor de estrogênios e progesterona. A metodologia a ser aplicada é o PCR-RFLP além do sequenciamento automatizado de DNA. O eventual encontro de marcadores moleculares poderá contribuir de maneira significativa na determinação de pacientes de risco para doenças de grande significado. (AU)



Título: Estudos da potencialidade do ácido 5-aminolevulínico na terapia fotodinâmica do câncer de pele: obtenção e avaliação de lipossomas como sistema de liberação (fase II)

Pesquisador Responsável: Antonio Claudio Tedesco

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

Valor Concedido: R\$1.534.338,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.478.406,34

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 2/1/2004 **Término:** 8/31/2007

Resumo: O ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) bem como outros agentes fotossensibilizadores (com m-THPC clorinas (Foscan) e outros) vem sendo estudado em nível de aplicação tópica como um pró-fármaco ou fármaco associado à Terapia fotodinâmica (TFD) (De ROSA, F.S. et al., 2003); (GARCIA, F.S. et al., 2003); (TEDESCO, A.C. et al., 2003); (PIERRE, M.B. et al., 2001); (PIERRE, M.B. et al., 2001b); (DE ROSA, F.S. et al., 2000); (DE ROSA, F.S. et al., 2000). Para 5-ALA e seus éster derivados, após sua aplicação tópica, a incidência de luz visível de comprimento de onda apropriado, induz a formação de uma substância altamente fluorescente e fotodinamicamente ativa, a Protoporfirina IX (PpIX). O uso do ALA como precursor na biossíntese da Protoporfirina XI, e conseqüente utilização na Terapia fotodinâmica, tem se limitado até o momento ao câncer de pele com grandes dificuldades de expansão na utilização do mesmo, para outros tipos de câncer. O 5-ALA e seus ésteres derivados aplicado topicamente pode permear com facilidade o estrato córneo anormal (tecido canceroso), mas não através da epiderme normal, permitindo então um altamente seletivo destes fármacos para tumores de pele. A proposição do emprego de sistemas de liberação de fármacos que proporcionem um aumento na penetração e, conseqüentemente, a concentração de ALA nos tecidos tumorais, constitui uma maneira de otimizar a terapia. A atividade do fotossensibilizante é dependente da sua concentração no tecido alvo. Os resultados teóricos e clínicos obtidos até o momento comprovam a eficiência da proposta original apresentada na fase I do projeto (FAPESP 98/12654-3), com mais de 40 casos clínicos comprovados de erradicação de câncer bago e espinho celular e doenças de Bowen. O uso de lipossomas como sistemas de liberação de fármacos para aplicação tópica têm sido proposto por vários autores (FOLDVARI, M. 1991; BONINA, F.P. et al., 1995; VEMURI, S. and RHODES, C.T. 1995). Além destes, inúmeros outros vêm sendo estudados com excelentes propriedades de sistemas de liberação. Durante o desenvolvimento do projeto (fase I), muito tempo foi investido na síntese de novos ésteres derivados do ALA, (butil, hexil, octil e decil) tomando a molécula mais hidrofóbica e maximizando suas propriedades espectroscópicas com redução das quantidades de princípios ativos. Estudos preliminares em humanos com keratoses actínica, indicaram uma excelente incorporação das formulações géis contendo os novos ésteres derivados. O trabalho proposto para a nova fase, do projeto temático (fase II) se baseia em uma nova e ampliada proposta básica e clínica. Três grupos de pesquisa já estabelecidos trabalhando

com drogas fotossensibilizadoras clássicas com o ácido 5-aminolevulínico e seus ésteres derivados (sintetizados e estudados na fase I do projeto) bem como com outras drogas potencialmente ativas na Terapia fotodinâmica, (sistêmica ou tópica, derivadas das clorinas e ftalocianinas), serão estudadas do ponto de vista básico e aplicado in vitro e in vivo, ampliando a ação da TFD. Além das novas drogas sintetizadas e disponibilizadas ao grupo serão avaliados três tipos diferentes de sistemas de liberação de droga: a) formulações convencionais na forma gel e creme; b) sistemas nano-emulsificados e c) sistemas nanoparticulados. Todos estes estudos visam sua aplicação não somente tópica, mas também sistêmica dos vários fármacos fotossensibilizadores novos a serem estudados... (AU)



Título: Estudo fase 3, cooperativo, multicêntrico, para o tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado: estratégia baseada no risco; acompanhamento da carga tumoral através da citometria de fluxo

Pesquisador Responsável: Carmino Antonio de Souza

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

Valor Concedido: R\$766.775,14

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$707.902,28

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 4/1/2004 **Término:** 9/30/2008

Resumo: Validar a estratificação por risco, propondo estratégias terapêuticas distintas em intensidade. Avaliar o papel de talidomida em associação com a dexametasona (baixo risco) ou DCEP (alto risco), como esquema de consolidação após o transplante autólogo. Trata-se de um estudo prospectivo, multicêntrico comparativo, randomizado e aberto com dois grupos de tratamento, de acordo com a estratificação de risco. Serão considerados de baixo risco os pacientes que não apresentarem alterações citogenéticas envolvendo o cromossoma 13 (analisado pela técnica de FISH e citogenética convencional) e/ou tenham uma dosagem de Beta-2-microglobulina menor ou igual a 2,5 mg/L, enquanto que o alto risco será definido como a presença das duas alterações acima. Todos os pacientes receberão Pamidronato (90 mg/mês) por 24 meses. Para o grupo de baixo risco, o tratamento consistirá de três ciclos de quimioterapia com o esquema VAD (vincristina, adriblastina e dexametasona), em regime ambulatorial, seguido de mobilização de células tronco hematopoéticas do sangue periférico com ciclofosfamida (4g/m²) e G-CSF (10 µg/kg/dia). Após a coleta de um mínimo de 4 x 10⁸ células CD34+/Kg de peso, o paciente será submetido a um transplante autólogo, cujo regime de condicionamento consistirá de 200 mg/m² de melfalan. Após o D+100 do transplante, os pacientes serão randomizados em 2 grupos de consolidação: talidomida (200 mg/d) + dexametasona (40 mg/d por 4 dias 1 vez por mês), num total de 12 meses, ou dexametasona (40 mg/d por 4 dias, por mês), num total de 12 meses. Se houver recaída ou progressão da doença, os pacientes receberão um segundo transplante autólogo. Para os que não tiverem células coletadas em número suficiente (coleta prévia ou nova mobilização), serão administrados três ciclos de quimioterapia mensal com o esquema DCEP (dexametasona 40 mg/dia por 4 dias, ciclofosfamida 400 mg/m² por 4 dias, cisplatina 10 mg/m² por 4 dias e etoposide 40 mg/m² por 4 dias) com ou sem talidomida (200 mg/d) na dependência de a terem ou não usado previamente. Para o grupo de alto risco, o tratamento diferirá a partir da realização do transplante autólogo. Os pacientes com menos de 60 anos e doador HLA idêntico receberão um transplante alogênico não-mieloablativo, tendo como regime de condicionamento o esquema de melfalan (70 mg/m² /dia por 2 dias) e Fludarabina (30 mg/m² /dia por 4 dias). Como consolidação, esses pacientes receberão infusões de linfócitos do doador

nos dias D+60, 90 e 120 caso não apresentem DEVH aguda. Para os pacientes com mais de 60 anos ou sem doador HLA compatível, será oferecido um segundo transplante autólogo com mesmo esquema de condicionamento do primeiro. Após o D+100 do transplante, os pacientes tratados com o segundo transplante autólogo serão randomizados para receber quimioterapia com DCEP a cada três meses, durante um ano (total de quatro ciclos) em um braço, e DCEP com talidomida 200 mg/d, por um ano, no outro braço de consolidação. Esse estudo terá uma duração de cinco anos e deverá possuir um mínimo de 71 pacientes de baixo risco, em cada braço da manutenção. Serão analisadas as taxas de resposta; a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, nos dois grupos, assim como a qualidade de vida dos pacientes será avaliada nas diversas fases do protocolo. (AU)



Título: Determinação de fatores genéticos que afetam a resistência ou susceptibilidade à carcinogênese química e à intensidade da resposta inflamatória aguda, empregando modelo de linhagens de camundongos

Pesquisador Responsável: Olga Celia Martinez Ibanez

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

Valor Concedido: R\$1.556.406,55

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.484.417,11

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 5/1/2004 **Término:** 11/30/2008

Resumo: Duas linhagens não isogênicas de camundongos, fenotipicamente selecionados para máxima (AIRmax) ou mínima (AIRmin) resposta inflamatória aguda a corpo estranho, mostram susceptibilidade diferencial à carcinogênese química no pulmão e na pele, sendo os AIRmax resistentes e os AIRmin susceptíveis. Em decorrência do processo de seleção bidirecional, os alelos dos genes que condicionam fenótipo de resposta inflamatória máxima ou mínima, segregaram especificamente nas linhagens AIRmax e AIRmin, respectivamente, conduzindo a uma homozigose em loci modificadores da AIR, mantendo, entretanto, heterogeneidade do fundo genético. A análise da herdabilidade do caráter, durante o processo de seleção bidirecional, revelou o envolvimento de cerca de 11 loci com efeito aditivo: Quantitative Trait Loci (QTL) responsáveis pela divergência fenotípica entre as linhagens AIRmax e AIRmin. A nossa proposta consiste em avaliar se polimorfismos funcionais em genes que regulam as variações de reatividade inflamatória das linhagens condicionam risco alterado para o desenvolvimento de neoplasias. Para identificar estes genes, utilizaremos duas estratégias complementares: 1) pesquisa de polimorfismo em genes candidatos, indicados a partir da identificação de fenótipos precisos que diferenciem as duas linhagens. A resposta inflamatória diferencial de animais AIRmax e AIRmin é evidenciada pelo número de leucócitos e quantidade de proteínas extravasadas no exudato local... (AU)



Título: Identificação de marcadores moleculares para diagnóstico e prognóstico em câncer utilizando microarrays de DNA

Pesquisador Responsável: Sergio Verjovski Almeida

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

Valor Concedido: R\$6.852.449,65

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$6.461.655,48

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 7/1/2004 Término: 8/31/2008

Resumo: A presente proposta é um desdobramento do projeto CAGE - Cooperation for Analysis of Gene Expression. e pretende avançar na caracterização de marcadores de prognóstico em câncer através da associação com grupos clínicos que possuem acesso a um grande número de amostras de pacientes bem acompanhados, para os quais se conhece a evolução clínica. Um importante avanço está relacionado ao fato de que os grupos clínicos agora envolvidos, do Hospital Sírio Libanês de SP, e do Hemocentro da Unicamp de Campinas. têm experiência demonstrada no estudo de diferentes sub-tipos de câncer de próstata, de rim. leucemias e linfomas. Estes grupos já possuem um banco de tumores com centenas de amostras de tecido fresco preservadas por congelamento, um número de pacientes bem maior do que o encontrado até hoje nos trabalhos da literatura que utilizaram a tecnologia de microarrays de DNA no estudo do câncer. Além disso, estes grupos dispõem das informações clínicas e patológicas com acompanhamento Que remete há até 5 anos atrás, e Que são de reconhecido valor prognóstico. (AU)



Título: Papel da proteína prion celular em processos fisiológicos e patológicos II

Pesquisador Responsável: Vilma Regina Martins

Vínculo Institucional: Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer (ILPC)

Valor Concedido: R\$5.586.639,79

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$5.288.312,55

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 7/1/2004 **Término:** 4/30/2009

Resumo: A proteína prion celular começa a aparecer na literatura científica não unicamente pela sua importância nas doenças neurodegenerativas causadas por prions, mas também por sua relevância biológica. É importante destacar que nosso grupo teve uma contribuição importante nestes estudos. Durante o projeto temático anterior caracterizamos 3 ligantes de PrPc, que são: a laminina e a vitronectina na matriz extracelular e a proteína celular STI1. Para todas estas proteínas relacionamos funções biológicas e para duas delas (laminina e STI1) a sinalização celular envolvida (detalhes podem ser vistos no resumo do plano anterior e na introdução do projeto). Estes resultados apontam para uma ação pleiotrópica de PrPc provavelmente derivada da formação de complexos macromoleculares entre ela e seus vários ligantes. Um ponto importante foi a descoberta de um polimorfismo raro no gene de PrPc (PRNP) e que é altamente frequente em pacientes com epilepsia de lobo temporal associada a esclerose mesial temporal (ELT-EH) e sua associação com uma chance 5 vezes menor de cura cirúrgica nos seus portadores. Portanto, nossos achados apontam vários caminhos que precisam ser abordados mais detalhadamente para que possamos compreender o papel fisiológico da proteína prion celular... (AU)



Título: Identificação e caracterização funcional de marcadores moleculares envolvidos no processo de formação de tumores de cabeça e pescoço por meio da análise do padrão diferencial de metilação

Pesquisador Responsável: Sandro Roberto Valentini

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

Valor Concedido: R\$2.814.747,03

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.742.424,61

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 11/1/2004 **Término:** 10/31/2009

Resumo: A metilação de cito sinas em dinucleotídeos CpG geralmente resulta na repressão da expressão gênica e está envolvida em vários processos biológicos normais tais como controle de desenvolvimento, proteção do genoma contra elementos transponíveis, imprinting genômico e inativação do cromossomo X. A metilação anormal do DNA é fortemente implicada no desenvolvimento do câncer e afeta a expressão de mais de uma centena de genes supressores de tumor ou relacionados com a regulação da proliferação e da apoptose e com o reparo do DNA. Esse fato significa que o estudo da metilação do DNA e dos elementos da cromatina associados ao silenciamento gênico e a caracterização cuidadosa dos padrões de metilação no câncer humano são muito importantes. A precisa quantificação do status de metilação de ilhas CpG pode, sem dúvida, resultar no desenvolvimento de um marcador molecular poderoso para diagnóstico e prognóstico de neoplasias e ainda levar à identificação de novos alvos terapêuticos. O objetivo geral do presente projeto é investigar o perfil de metilação de ilhas CpG em tumores de cabeça e pescoço e identificar biomarcadores candidatos para diagnóstico e prognóstico desses tumores. O presente projeto também pretende estudar os aspectos estruturais e funcionais dos marcadores obtidos e os aspectos estruturais de elementos da maquinaria de metilação do DNA e de acetilação de histonas. Os objetivos específicos incluem: (a) investigar diferenças nos perfis de metilação entre carcinomas de cabeça e pescoço e tecidos normais correspondentes por arrays de ilhas CpG e pela técnica de MSI AP-PCR; (b) realizar estudos estruturais de proteínas codificadas por genes inativados pela metilação e de proteínas com função potencial na indução e/ou sustentação do fenótipo metilado em câncer; (c) caracterizar os novos genes detectados utilizando o modelo de leveduras (nocauteamento, rastreamentos genéticos, sistema duplo-híbrido). (AU)



Título: Abordagens quimiométricas clássicas e novas em estudos teóricos de substâncias bioativas

Pesquisador Responsável: Marcia Miguel Castro Ferreira

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

Valor Concedido: R\$523.665,88

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$483.113,27

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 12/1/2004

Término: 11/30/2009

Resumo: Este projeto consiste de duas etapas; uma de pesquisa básica e outra de pesquisa aplicada. Na pesquisa básica o foco central é o uso avançado de quimiometria em estudos teóricos de sistema biológicos, incluindo a modificação de métodos conhecidos e a introdução de novas técnicas quimiométricas. Estes métodos são: QSAR, QSPR, quimiometria estrutural, IQSAR, métodos de ordem superior aplicados a QSAR/QSPR, modelagem molecular e gráfico moleculares. Na pesquisa aplicada é proposta uma sistemática de análise quimiométrica para compreender as relações entre estrutura química e propriedades ou atividades de compostos bioativos a nível molecular. Os métodos quimiométricos de análise exploratória (PCA, HCA), de classificação (KNN, SIMCA) e de regressão (PCR, PLS, PLS-DA) serão aplicados em estudos QSAR/QSPR e modelagem molecular dos seguintes sistemas: bombas bacterianas de resistência múltipla; lignano-lactonas (atividade tripanomicida), auxinas da classe IAA (hormônios de crescimento de plantas) artemisininas (atividade antimalárica), e intercaladores de DNA com atividade anti-câncer. (AU)



Título: Estudo das alterações ocorridas no adenoma durante o processo de malignização em carcinoma ex-adenoma pleomórfico

Pesquisador Responsável: Vera Cavalcanti de Araujo

Vínculo Institucional: Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC). Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic

Valor Concedido: R\$1.532.155,04

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.508.625,16

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 1/1/2005

Término: 12/31/2008

Resumo: O carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CXAP) ou carcinoma em adenoma pleomórfico é um tumor de glândula salivar que resulta da malignização de um tumor benigno, o adenoma pleomórfico, usualmente de longa duração ou de um tumor recorrente. Corresponde de 5 a 15% de todos os tumores de glândula salivar e é considerado um tumor de alto grau de malignidade com metástases freqüentes e morte. Por se tratar de uma malignização rara de um tumor benigno, o CXAP constitui-se um interessante modelo para o estudo dos eventos que ocorrem durante a malignização, entre eles as mutações adquiridas, a modificação do fenótipo celular, a modificação do meio, a ocorrência de fatores anti-invasivos e invasivos e as alterações cromossômicas referentes à perda e/ou ganho de material. Com base no exposto, o objetivo deste projeto é estudar no CXPA: 1) perfil imunoistoquímico das células tumorais com referência a: 1.1) proteínas do citoesqueleto; 1.2) proteínas de adesão: caderina e catenina; 1.3) inibidor de protease Maspin; 2) perfil imunoistoquímico da matriz extracelular e da desmoplasia no estroma tumoral; 3) estudo de oncogenes e genes supressores de tumor; 4) análise cromossômica através da hibridação genômica comparativa. Todos os resultados serão analisados comparando-se a área benigna com a área maligna incluindo, se possível, a área de transição. (AU)



Título: Modulação funcional de células dendríticas em diferentes situações fisiopatológicas

Pesquisador Responsável: Jose Alexandre Marzagão Barbutto

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

Valor Concedido: R\$1.975.675,01

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.892.329,38

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 1/1/2005 **Término:** 12/31/2009

Resumo: Células dendríticas (DCs) são as principais células apresentadoras de antígenos e a possibilidade de sua geração *in vitro* reacendeu o interesse em protocolos de imunoterapia. Entretanto, o estudo das DCs mostra que este tipo celular apresenta grande heterogeneidade funcional e é submetido a mecanismos de controle ainda insuficientemente conhecidos. A definição mais precisa dos fatores que influenciam a diferenciação funcional das DCs pode permitir, portanto, grande ganho na eficiência de seu uso como imunomoduladoras. Assim, o objetivo deste projeto é estudar, em sete subprojetos, a diferenciação *in vitro* de DCs humanas, em diferentes condições fisiopatológicas, analisando o fenótipo de membrana e funcional das mesmas sob o efeito de bactérias da microbiota oral, diferentes temperaturas, células apoptóticas, proteínas do choque térmico, neoplasias, icterícia, hormônios (especificamente a melatonina) e drogas imunomoduladoras (especificamente a ciclofosfamida). (AU)



Título: Busca de marcadores de agressividade em tumores de cabeça e pescoço

Pesquisador Responsável: Eloiza Helena Tajara da Silva

Vínculo Institucional: Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência e Tecnologia (São Paulo - Estado). Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)

Valor Concedido: R\$3.558.419,34

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$3.458.663,99

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 1/1/2005

Término: 6/30/2010

Resumo: O carcinoma epidermóide ou espinocelular de cabeça e pescoço é uma das neoplasias mais freqüentes no Brasil. Os pacientes com tumores em estágios precoces geralmente exibem poucos sintomas, o que resulta em atraso no diagnóstico e diminuição de sobrevida. Além disso, lesões histologicamente semelhantes podem apresentar diferentes comportamentos clínicos e respostas ao tratamento. Infelizmente, apesar dos esforços realizados em pesquisa sobre esses tumores e do progresso nas estratégias de detecção precoce e terapia, o seu prognóstico é ainda limitado e a taxa de sobrevida em 5 anos é baixa. O presente estudo tem como objetivo geral investigar, em carcinomas de cabeça e pescoço, dores moleculares de agressividade tumoral que possam ser relevantes para prognóstico e terapia. Os objetivos específicos incluem: 1) investigar por técnicas de genômica e proteômica diferenças nos perfis de expressão gênica e protéica entre carcinomas de cabeça e pescoço e tecidos normais correspondentes; 2) suas relações com parâmetros clínicos e laboratoriais (estágio da doença ou evolução); 3) investigar polimorfismos genéticos associados com padrões metabólicos envolvidos na progressão tumoral; 4) validar os marcadores moleculares identificados por meio de PCR quantitativa, imunistoquímica e genotipagem em um grande número de amostras. Para atingir esses objetivos, será analisado o material coletado na fase piloto do projeto Genoma clínico, que compreende, até o momento, 295 amostras de tumores e 239 de margens cirúrgicas procedentes de pacientes bem caracterizados do ponto de vista clínico e de seguimento, de 460 amostras de sangue de pacientes e 345 de controles. Os resultados poderão contribuir para o esclarecimento dos mecanismos responsáveis pelas alterações genéticas que ocorrem durante a progressão tumoral e suas relações com a constituição genética do tecido. Poderão também auxiliar na identificação de padrões metabólicos e de sinalização anormais com potencial para alvos terapêuticos. (AU)



Título: Procura de marcadores moleculares relacionados ao diagnóstico e prognóstico de tumores do sistema nervoso central

Pesquisador Responsável: Suely Kazue Nagahashi Marie

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

Valor Concedido: R\$3.687.720,61

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$3.552.505,87

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 1/1/2005 **Término:** 12/31/2010

Resumo: Este projeto tem como objetivo a descoberta de genes expressos em tumores do sistema nervoso central como marcadores diagnósticos e como fatores preditivos de prognóstico para orientação terapêutica e como alvos para terapia gênica futura. Como objetivos específicos propõe-se realizar a escolha de genes diferencialmente expressos em astrocitomas de diferentes graus de malignidade, meduloblastomas/PNET em crianças e adultos, oligodendrogliomas sem e perda de heterozigossidade a partir de dados de SAGE e microarray. A expressão gênica será validada por PCR quantitativo em tempo real e o produto gênico estudado em diferentes grupos de tumores. Anticorpo poli e/ou monoclonal será produzido quando não houver disponível comercialmente e serão conduzidos estudos funcionais in vitro e in vivo, em ratos imussuprimidos. O processo da metilação da região promotora de alguns genes hipoexpressos com função desconhecida será analisado. A questão da radio e quimiorresistência dos astrocitomas malignos será abordado em modelo animal. O estudo caso-controle de polimorfismos seguirá em paralelo utilizando-se o banco de DNA de sangue periférico criado durante o projeto Genoma Clínico, nos últimos dois anos. Haverá uma ênfase no estudo dos genes envolvidos na invasibilidade e angiogênese tumorais, nos quais se observa um mecanismo comum de degradação da matriz extracelular, permitindo a infiltração destes tumores e dificultando a ressecabilidade completa, o que corrobora para a ineficácia das modalidades terapêuticas de cirurgia, radioterapia e quimioterapia vigentes. (AU)



Título: Phage display e o sistema imunológico: identificação de alvos terapêutico e diagnósticos em desordens envolvendo sistema imune

Pesquisador Responsável: Jorge Elias Kalil Filho

Vínculo Institucional: Fundação Zerbini

Valor Concedido: R\$2.669.766,26

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.511.343,86

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 3/1/2005 Término: 10/31/2008

Resumo: Phage display de peptídeos é uma poderosa ferramenta que, utilizando bacteriófagos (vírus de bactéria) geneticamente modificados para expressar seqüências de pequenos peptídeos na sua superfície, permite ao pesquisador varrer células, tecidos ou órgãos em busca de pares receptores-ligantes. Os ligantes são os peptídeos identificados que se liga a receptores presentes no alvo em estudo. O sistema do Phage display funciona, portanto, com nanopartículas biológicas, capazes de interagir com o meio através de pequenos peptídeos expressos na sua superfície. Como a informação codificadora da seqüência do peptídeo está contida no genoma do bacteriófago, uma única partícula viral ligada à superfície de uma célula ou tecido pode ser recuperada por infecção bacteriana, e o peptídeo responsável identificado. Poucas técnicas permitem estudar interações moleculares de uma única molécula ou célula, sem nenhum conhecimento prévio sobre a natureza da mesma. O objetivo deste projeto é estabelecer uma rede de conhecimento e massa crítica em torno da tecnologia do phage display. A metodologia será empregada em suas mais diversas formas, tendo como tema e ponto central o sistema imune e seus componentes. Serão abordadas neste projeto as seguintes questões: (i) a identificação de epitopos de resposta humoral (IgG) a Papilomavírus e na rejeição renal vascular aguda (componente A), (ii) a identificação de epitopos de células T CD4+ auto-ímmunes, envolvidos na patogênese da febre reumática (componente B), (iii) células endoteliais e o processo inflamatório na aterosclerose (componente C), (iv) linfócitos B1 e modulação do crescimento tumoral (componente O), (v) a identificação de novos marcadores moleculares de células T reguladoras CD4+ CD25+ do timo humano, potencialmente envolvidos na maturação e atividade dessas células (componente E), (vi) estudos por ressonância magnética nuclear (RMN) do comportamento estrutural e caracterização dos principais resíduos de aminoácidos envolvidos na interação de peptídeos selecionados com seus respectivos receptores (componente F). (AU)



Título: Mecanismos pró-inflamatórios envolvidos no controle hipotalâmico da fome e termogênese - implicações para a fisiopatologia da obesidade, Diabetes mellitus e caquexia

Pesquisador Responsável: Lício Augusto Velloso

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

Valor Concedido: R\$3.294.379,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$3.190.160,17

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 3/1/2005 **Término:** 6/30/2009

Resumo: Nas últimas décadas houve um aumento surpreendente na prevalência de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Terapêutica baseada em modificação comportamental e alimentar, e na utilização dos poucos fármacos disponíveis não tem sido suficiente para conter o avanço desta epidemia. A caracterização de mecanismos hipotalâmicos participantes do controle da fome e termogênese deverão permitir a identificação de novos alvos para abordagens terapêuticas nestas doenças. No presente projeto, múltiplas facetas do controle hipotalâmico da fome e termogênese serão investigados. Numa primeira etapa realizou-se uma análise de expressão diferencial de RNAm em hipotálamo de ratos alimentados com dieta hiperlipídica. Detectaram-se modulações das expressões de RNAm de várias proteínas de resposta inflamatória. A seguir, serão investigados o papel do TNF- α e do IL-1 β sobre a ação da insulina em hipotálamo e sobre o controle hipotalâmico da secreção de insulina. Serão ainda investigados os mecanismos de integração entre a sinalização hipotalâmica do IL-1 β e da insulina em um modelo de câncer. (AU)



Título: Apoptose em tumores

Pesquisador Responsável: Marcello Fabiano de Franco

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

Valor Concedido: R\$1.581.399,67

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.496.217,99

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 3/1/2005

Término: 5/31/2009

Resumo: A apoptose é mecanismo de morte celular que promove a remoção de células em tecidos normais e é fundamental durante o desenvolvimento. Em tumores, pode ser resultante de estímulo extracelular ou de características intrínsecas das células, dependendo da expressão de oncogenes. Alterações em genes que codificam caspases, endonucleares, receptores de morte celular e proteínas mitocondriais são observadas com frequência em tumores e em leucócitos infiltrantes. Estas alterações resultam em mudanças estruturais determinadas por várias interações moleculares de acordo com a via estímulo mobilizada. Este projeto tem como objetivo analisar as diversas vias envolvidas na apoptose em três neoplasias derivadas dos folhetos endodérmicos (tumores gástricos e colorretais) e neuroectodérmico (glioblastomas), coletados pelo projeto FAPESP-Genoma Clínico. Quantificaremos células em apoptoses e avaliaremos a expressão gênica e protéica de moléculas relacionadas com a via intrínseca: p53, pRb, caspases 3, bcl-2, Bad, Bak, Bax, PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10) e extrínseca da apoptose: Fas, FasL, caspase 8, ILK (integrin-linked kinase), fatores de crescimento (NGF - nerve growth factor, EGF - epidermal growth factor, FGF - fibroblast growth factor). Estes dados serão correlacionados com parâmetros histopatológicos e clínicos dos tumores: grau de diferenciação estadiamento e evolução (dados provenientes do projeto FAPESP-Genoma Clínico) e futuramente integrados ao estudo genético dos tumores. O projeto permitirá agregar informações entre os três parâmetros centrais da biologia molecular (DNA-RNA-proteína) e o estudo de populações específicas de diversas regiões do estado de São Paulo. (AU)



Título: Sinalização heterotípica entre células epiteliais tumorais e fibroblastos no carcinoma de mama

Pesquisador Responsável: Maria Mitzi Brentani

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

Valor Concedido: R\$2.318.440,04

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.227.400,23

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 5/1/2005 **Término:** 7/31/2008

Resumo: Durante a transformação e progressão do carcinoma de mama a homeostase entre as células epiteliais e as estromais adjacentes se desregula e os fibroblastos tumorais apresentam várias propriedades alteradas tais como o potencial proliferativo e a produção de elementos da membrana basal. Em contrapartida o microambiente afeta a velocidade de crescimento do tumor, invasividade e capacidade de metástase. Os principais objetivos são, analisar o conjunto de genes modificados em fibroblastos e células tumorais envolvidas na interação tumor-estroma. O primeiro passo será obter fibroblastos de tumor de mama em estadiamentos diferentes por cultura ou dissecação a laser, extrair o RNA e pela técnica de SAGE determinar o perfil gênico individual destes diferentes fibroblastos. Genes diferencialmente expressos em relação a fibroblastos obtidos de mamoplastia serão selecionados e validados por PCR. O perfil cromossômico dos fibroblastos será obtido pela técnica da hibridização genômica comparativa (GCH). Para a verificação da sinalização heterotípica, co-culturas de fibroblastos de tumor e células mamárias normais ou vice-versa serão estabelecidas e após a separação destas células por beads específicos, o RNA será extraído, amplificado e colocado em lâminas de array fornecidas pelo Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer ou um número limitado de genes, identificado pela análise anterior de SAGE, será comparado por Real Time PCR. A transição epitélio-mesenquima será analisada retrospectivamente em um conjunto de blocos de parafina correspondendo vários estágios tumorais, através da técnica de imunohistoquímica, utilizando anticorpos contra algumas proteínas já conhecidas e outras advindas das análises anteriores. Dois outros aspectos serão investigados: 1) a regulação por estrógenos dos genes expressos em fibroblastos através da técnica de cultura de órgãos; 2) identificação no papel funcional de alguns genes diferencialmente expressos em células de câncer de mama antes e após a adesão a uma camada de laminina. (AU)



Título: Produção e purificação de ácido clavulânico, cefamicina C e outros metabolitos bioativos de *Streptomyces*

Pesquisador Responsável: Carlos Osamu Hokka

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

Valor Concedido: R\$3.878.459,50

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$3.652.299,06

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 2/1/2006 **Término:** 11/30/2010

Resumo: O projeto estudará as etapas necessárias para o desenvolvimento de biotecnologia de produção de produtos bioativos obtidos de *Streptomyces*, sendo que para o Ácido Clavulânico, AC, e Cefamicina C, CefC, pretende-se propor alternativas de todo o processo de produção, envolvendo desde melhoramento genético, desenvolvimento de bioprocessos e biorreatores, até o desenvolvimento de sistemas de separação, extração e purificação. Incluirá análise, modelagem e simulação do processo fermentativo e das etapas de "downstream". A(s) Tecnologia(s) desenvolvida será disponibilizada para exploração comercial pelo setor produtivo. Espera-se também que algumas dessas alternativas possam ser utilizadas para outros compostos bioativos a serem isolados. Para tanto quatro instituições estarão direta e ativamente envolvidas: IQ/Unesp Araraquara, com ênfase na etapa de melhoramento genético, isolamento e caracterização de novos produtos bioativos; Agrupamento de Biotecnologia, AB, do IPT, São Paulo, cujos pesquisadores participarão mais ativamente na identificação e caracterização genotípica de mutantes obtidos, ampliação de escala do processo fermentativo e avaliação da capacidade anti-tumoral de extratos de cultivo de estreptomicetos. A FEA/Unicamp, Campinas, participará das etapas de separação e purificação, com ênfase na utilização de zeólitas como peneira molecular e separação de substâncias por nanofiltração; e o DEQ/UFSCar, São Carlos, além de coordenar o projeto como um todo, dará ênfase no desenvolvimento de bioprocessos, em biorreatores convencionais e não convencionais, com destaque ao reator "airlift", para produção de AC e CefC em batelada, batelada alimentada, contínuo com e sem reciclo celular, bem como na Separação, Purificação, Caracterização das biomoléculas. Além disso, o Departamento de Química da UFSCar irá participar, inicialmente disponibilizando equipamentos de análise instrumental para identificação de compostos beta-lactâmicos como Ressonância Nuclear Magnética - laboratório do Prof. Antonio Gilberto Ferreira - e Espectrômetro de Massa - laboratório do Prof. Edson Rodrigues Filho; e posteriormente, em eventual colaboração para identificação e caracterização de outras substâncias bioativas isoladas de estreptomicetos. Nesta fase o IQ Unesp irá participar também oferecendo serviços de análise e caracterização de substâncias bioativas. Saliente-se que além de *Streptomyces clavuligerus* A TCC 27064, mais quatro linhagens de *Streptomyces* isolados de sedimentos marinhos, uma delas considerada nova, estão disponíveis em nossos laboratórios para pesquisa

de novos produtos. Pretende-se também contar com pesquisadores de Universidades e Institutos de Pesquisa do exterior, já tendo no momento a concordância do Prof. José M. de Cardoso Menezes do Instituto Superior Técnico de Lisboa, especialista em controle de bioprocessos e com grande experiência em trabalhos com indústria produtora de AC pro *S.clavuligerus*; e da Profa. Paloma Liras da Faculdade de Biología, Universidade de León, Espanha, uma das mais ativas pesquisadoras em biossíntese e genética molecular de antibióticos beta-lactâmicos, principalmente AC e CefC de estreptomicetos. (AU)



Título: Terapia fotodinâmica: aspectos físicos, bioquímicos e clínicos

Pesquisador Responsável: Mauricio da Silva Baptista

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

Valor Concedido: R\$3.799.960,72

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$3.645.863,45

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 3/1/2006 **Término:** 12/31/2010

Resumo: O resultado satisfatório de um tratamento por PDT depende de um conjunto de processos que lidam com a interação da luz com tecido vivo e envolve conhecimento em diversas disciplinas como Física/fotônica, Química/bioquímica e Biológica/médica. Estes processos serão tratados conjuntamente neste projeto por uma equipe de pesquisadores com formação multidisciplinar. Nossos objetivos gerais são: 1) compreender os mecanismos físicos, químicos, bioquímicos e médicos envolvidos na eficiência do processo PDT; 2) sintetizar, caracterizar, patentear novas drogas para uso em PDT; 3) propor novos protocolos clínicos de custo reduzido utilizando PDT para o tratamento do câncer; 4) divulgar e difundir a PDT para os vários profissionais da área de saúde, bem como para a população em geral. Para alcançar tais objetivos a equipe de trabalho propõe o desenvolvimento de cinco subprojetos, que são: a) aspectos físicos que influenciam a eficiência fotodinâmica em PDT: penetração da luz nos tecidos vivos e ativação fotossensibilizador; b) mecanismos em PDT: interação de espécies reativas fotoinduzidas com sistemas biológicos; c) PDT in-vivo e testes clínicos; d) síntese de novas moléculas e nanomateriais fotoativos; e) interação e caracterização de sistemas biologicamente relevantes com membranas e interfaces. Os estudos mecanísticos propostos fornecem o conhecimento o desenvolvimento de novos foto-fármacos que serão também estudados nos aspectos físicos, químicos e médicos retroalimentando os objetivos do projeto. (AU)



Título: Investigação funcional e caracterização do envolvimento de novos genes alvo e novas terapêuticas nas síndromes mielodisplásicas e em linhagens leucêmicas

Pesquisador Responsável: Sara Teresinha Olalla Saad

Vínculo Institucional: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Centro de Hematologia e Hemoterapia (HEMOCENTRO)

Valor Concedido: R\$3.332.510,88

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$3.069.547,75

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 4/1/2006 **Término:** 8/31/2012

Resumo: As síndromes mielodisplásicas (SDMs) constituem um grupo heterogêneo de desordens hematopoiéticas, que exibem hematopoiese ineficaz. Pouco se sabe a respeito da patogênese das SMDs e dos processos que medeiam a sua freqüente transformação em leucemias. Nos últimos anos tem se tornado evidente que alterações na composição e/ou função do microambiente celular podem ser implicadas na progressão de diversas desordens hematológicas, particularmente em SMDs. Novas terapias têm sido propostas a partir das características biológicas deste tipo de tumor, porém os eventos moleculares responsáveis pela manutenção ou propagação da população clonal anômala permanecem ainda desconhecidos, sendo que muitas vezes os agentes terapêuticos utilizados não são alvo-específico. Sendo assim, a caracterização de alvos moleculares importantes para os processos de diferenciação e progressão tumoral mielóide poderá fornecer informações que podem contribuir para a geração de novas drogas com maior e melhor especificidade de ação. A partir do Projeto Genoma Humano, diversos genes novos têm sido identificados, muitos deles apresentando grande potencial para alvos terapêuticos. A proposta deste projeto é a caracterização da regulação da expressão de novos genes, especificamente: ARHGAP10, MASK e Formina, assim como de outras proteínas, nas mielodisplasias, frente a diferentes tratamentos, visando investigar mecanismos moleculares deste tipo de tumor e o desenvolvimento de novas estratégias para terapia anti-tumoral. Em vista de não haver modelos de células ou animais com mielodisplasia, para cumprimento de alguns objetivos utilizaremos linhagens leucêmicas como modelos. Além disso mutações serão pesquisadas em genes que podem se associar com evolução para leucemia como PTPN11, FLT3, AML-1, GATA-1. (AU)



Título: Incursão clínica e experimental na cavidade pleural

Pesquisador Responsável: Francisco Vargas Suso

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

Valor Concedido: R\$2.741.753,19

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.494.585,54

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 6/1/2006 Término: 5/31/2011

Resumo: O intuito do projeto é caracterizar a resposta da cavidade pleural frente a diversas situações. Procuraremos em humanos reconhecer os mecanismos fisiopatológicos que determinam o aparecimento do derrame pleural e sua repercussão clínica: emocional e funcional. Objetivamos definir o ponto em que a presença de líquido determina o início das manifestações clínicas e a reversão com os diversos procedimentos terapêuticos. O melhor conhecimento da inflamação no espaço pleural e dos mecanismos envolvidos nos permitirá avaliar criticamente as ferramentas diagnósticas e considerar suas próprias limitações. A ênfase do estudo recai sobre o derrame por tuberculose e neoplásico, propondo-se estudos epidemiológicos e novos tratamentos. Entretanto, além de esperar respostas imediatas para situações clínicas, os estudos abrangem pesquisas básicas, experimentais que acreditamos irão permitir estabelecer respostas futuras. O exemplo mais marcante refere-se a estudos sobre pleurodese que analisam os agentes esclerosantes sua morbidade e as técnicas de realização. (AU)



Título: Marcadores moleculares no diagnóstico e prognóstico de pacientes com tumores da tireoide humana: transição da pesquisa básica para a clínica

Pesquisador Responsável: Janete Maria Cerutti

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

Valor Concedido: R\$2.800.736,04

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$2.607.042,14

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 6/1/2006 **Término:** 5/31/2011

Resumo: O objetivo final deste projeto é responder dois problemas clínicos importantes relacionados aos tumores da tireoide. O primeiro deles é a alta prevalência de nódulos não-palpáveis que são detectados em uma prevalência de aproximadamente 50% na população. Uma vez detectado um nódulo, é fundamental um diagnóstico preciso, uma vez que este determinará o tratamento adequado. Atualmente a punção por agulha fina (PAAF) é a melhor ferramenta não-cirúrgica para avaliar os nódulos tireoidianos. Entretanto, 30% das PAAFs resultam em nódulos diagnosticados como suspeito e pacientes são submetidos à cirurgia para um diagnóstico mais preciso. Com o objetivo de resolver este problema, iniciamos a investigação do perfil de expressão gênica de uma lesão benigna (adenoma folicular) e de uma lesão maligna (carcinoma folicular). A análise realizada usando Serial Analysis of Gene Expression (SAGE) e subsequente validação dos genes candidatos por PCR em tempo real qPCR) e imuno-istoquímica (IHQ) permitiram identificar quatro novos marcadores (DDIT3, ARG2, ITM1 e Clorf24) e a combinação da expressão destes genes resultou na diferenciação das lesões benignas das malignas com uma precisão de .83. Anticorpos comerciais para DDIT3 e ARG2 foram utilizados na validação por IHQ. Sensibilidade e especificidade foram 90% e 85,2% para cada anticorpo. A análise em combinação não aumenta a acurácia do teste. Aqui propomos aumentar a especificidade e sensibilidade deste teste. Nossa hipótese é que a realização de biblioteca SAGE dos falso-positivos e falso-negativos permitirá identificar novos genes que poderão aumentar a acurácia do teste. Além disso, propomos investigar a expressão destes novos marcadores nas outras lesões da tireoide, a função de dois marcadores (ITM1 e Clorf24) nas células foliculares da tireoide e, por fim, avaliar a eficiência destes marcadores em diferenciar os nódulos benignos dos malignos no material obtido da PAAF. O sucesso destes projetos permitirá o desenvolvimento de um novo e mais acurado teste que poderá não só auxiliar o diagnóstico pré-cirúrgico de pacientes com nódulos tireoidianos. O segundo problema clínico é que a recorrência dos tumores da tireoide é alta, ocorrendo em 40% dos pacientes com carcinoma bem diferenciado. Metástase para linfonodo é responsável por 60-75% das recorrências regionais. Uma parte deste projeto propõe identificar genes associados à metástase para linfonodo. Embora muito se sabe sobre a patogênese dos tumores tireoidianos, o processo de metástase ainda é pobremente conhecido. Através da caracterização do perfil de expressão gênica de um tecido normal, tecido derivado

de carcinoma papilífero da tiróide e na metástase para linfonodo do mesmo paciente poderemos identificar genes associados ao processo de metástase do carcinoma papilífero da tiróide. Acreditamos que além de identificar genes candidatos ao envolvimento no processo metastático, esta análise poderá identificar genes que podem ser usados no seguimento de pacientes com câncer de tiróide e ainda revelar novos alvos terapêuticos. (AU)



Título: Peptídeos e peptidases: atividades biológicas em doenças infecciosas e câncer

Pesquisador Responsável: Luiz Rodolpho Raja Gabaglia Travassos

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

Valor Concedido: R\$4.096.605,35

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$3.801.149,59

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 9/1/2006 **Término:** 12/31/2010

Resumo: Peptídeos e peptidases estão de tal maneira envolvidos no funcionamento de células e de organismos multicelulares que praticamente todo sistema biológica ou modelo experimental de alguma forma usa substratos, mediadores, inibidores, antibióticos ou antígenos de natureza peptídica bem como enzimas reguladoras, que degradam, geram ou chaperonam peptídeos. As diferentes atividades biológicas de peptídeos e peptidases estão sempre interligadas representando passos decisivos em uma variedade de eventos fundamentais na biologia e medicina. O projeto envolve diversas linhas que contemplam a síntese de peptídeos, derivados e inibidores, a utilização de peptídeos em experiências de imunoproteção, de citotoxicidade antimicrobiana e antitumoral, de regulação de respostas imunes. No campo das peptidases, as linhas se concentram em endooligopeptidases de células tumorais, fungos e bactérias. Substratos e inibidores de serino-, cisteino-, e metalopeptidases e mecanismos de catálise são outras linhas focalizando calcicreínas, catepsinas, NEP, PHEX, ECA. (AU)



Título: Análise funcional de genes potencialmente regulados pelo receptor de estrógeno e/ou pelo oncogene ERBB2: implicações no diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer de mama

Pesquisador Responsável: Maria Aparecida Nagai

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

Valor Concedido: R\$1.705.625,84

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$1.631.149,78

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 11/1/2006 **Término:** 10/31/2009

Resumo: O câncer de mama é a neoplasia mais comum e a principal causa de morbidade e mortalidade entre as mulheres no mundo. Segundo dados de registros de câncer do Ministério da Saúde, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüente e a principal causa de mortalidade na população feminina brasileira, são estimados 48.930 novos casos de câncer de mama para 2006, representando um importante problema de saúde no País (INCA Ministério da Saúde 2006). Nas últimas duas décadas, diversos estudos foram realizados buscando identificar alterações genéticas que possam ser utilizadas como marcadores no câncer de mama, entretanto, com poucas exceções, como é o caso do erbB-2, que é utilizado na clínica com sucesso, poucos biomarcadores efetivos surgiram. Ainda hoje, o principal biomarcador recomendado e rotineiramente utilizado é a presença dos receptores de estrógeno e de progesterona, que permite a seleção de pacientes com potencial para responderem à terapia endócrina. Atualmente as duas principais áreas de investigação em câncer de mama são a descoberta de novos biomarcadores para o diagnóstico precoce e o prognóstico da doença e o entendimento das diferentes vias de sinalização intracelular associadas à iniciação e progressão do câncer de mama, que possam permitir a identificação de novos alvos terapêuticos e novas estratégias para o tratamento das pacientes com câncer de mama. Projetos desenvolvidos em nosso laboratório utilizando as técnicas de DDRT--PCR, cDNA microarray, SAGE e Real-time PCR em tumores de mama com diferentes conteúdos de receptores de estrógeno e progesterona (Processo FAPESP 99/07009-4; NAGAI et al., 2003a; NAGAI et al., 2004) e linhagens celulares com diferentes perfis de expressão do oncogene ERBB2 na ausência e na presença do docetaxel (Processo FAPESP 02/01524-9; DOS SANTOS et al., in press; DOS SANTOS et al., em preparação) têm fornecido dados sobre genes diferencialmente expressos, que se constituem em potenciais candidatos a marcadores em câncer de mama. Entretanto, o papel funcional ou a associação da maioria desses genes no câncer de mama não foi ainda determinado. Este projeto temático envolve um grupo de pesquisadores qualificados visando investigar o papel funcional e o potencial valor prognóstico de genes por nós identificados como diferencialmente expressos em câncer de mama. Para isto serão desenvolvidos seis subprojetos. Os primeiros quatro subprojetos são experimentais e envolvem a utilização das técnicas de cultura de células em monocamada e 3D, transfecção com vetores de expressão e supressão da expressão de genes

específicos por siRNA. No quinto e no sexto projetos a técnica de tissue microarray (TMA) será utilizada para avaliar o potencial valor prognóstico dos genes identificados como diferencialmente expressos e preliminarmente validados pela técnica de real-time PCR em um subgrupo de tumores primários de mama (Processo FAPESP 03/13170-0) e mais nove painéis compostos por diversos biomarcadores caracterizados em diferentes vias biológicas. Participam do projeto pesquisadores de quatro unidades (Faculdade de Medicina da USP, Instituto de Ciências Biomédicas da USP, Hospital do Câncer e Escola Paulista de Medicina) e diversos alunos de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado. Os resultados deste estudo deverão gerar novos conhecimentos que permitam melhorar nossa compreensão sobre as bases moleculares do processo de tumorigênese da mama e levar a caracterização de novos marcadores para a avaliação de risco, prognóstico e seleção mais adequada de regimes terapêuticos para as pacientes com câncer de mama. (AU)



Título: Danos em biomoléculas promovidos por sistemas redox: estudo de mecanismos e desenvolvimento de biomarcadores sensíveis

Pesquisador Responsável: Marisa Helena Gennari de Medeiros

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

Valor Concedido: R\$963.919,04

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$875.965,20

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 12/1/2006 Término: 4/30/2011

Resumo: Estudos têm associado processos redox com diversas patologias incluindo o câncer. Uma grande limitação do estudo de processos redox diz respeito às dificuldades na sua quantificação em sistemas biológicos. Processos redox podem levar a danos diretos e indiretos em biomoléculas. Já está bem estabelecido que produtos da lipoperoxidação como acroleína, crotonaldeído, trans-2-hexenal, trans, trans-2,4-decadienal, and trans-4-hydroxi-2-nonenal podem alquilar DNA e proteínas produzindo adutos. Os estudos mundiais sobre a capacidade dessas moléculas reagirem com biomoléculas produzindo efeitos citotóxicos estão ainda no início. O objetivo do presente projeto é investigar os mecanismos e os produtos de processos redox em biomoléculas utilizando métodos ultra sensíveis. Os adutos produzidos serão detectados e quantificados in vitro, em cultura de células e in vivo, ratos transgênicos com SOD 1 mutada, modelo para esclerose lateral amiotrófica e em ratos expostos a poluição urbana. Os possíveis mecanismos da formação dos adutos, assim como o efeito de antioxidantes também serão investigados. (AU)



Título: Metabolismo energético, homeostase intracelular de Ca^{2+} e estresse oxidativo mitocondrial na morte celular

Pesquisador Responsável: Aníbal Eugênio Vercesi

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

Valor Concedido: R\$4.290.932,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Valor Desembolsado: R\$4.109.537,45

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 4/1/2007 Término: 9/30/2011

Resumo: Alterações do metabolismo energético associadas a modificações da oferta de nutrientes e oxigênio, transporte iônico, inibição de componentes da cadeia de transporte de elétrons ou aumento da produção de espécies reativas de oxigênio podem levar à morte celular. Essa morte celular causada por falhas do metabolismo energético é uma possível causa de diversas desordens, incluindo a aterosclerose, infarto cerebral, acidemia metilmalônica e algumas doenças neurodegenerativas. O comprometimento do metabolismo energético também é um modo eficaz de eliminar células cancerosas ou microorganismos patogênicos indesejáveis. Nosso projeto visa estudar mecanismos específicos através dos quais o metabolismo energético e a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio são regulados, e procura determinar quais eventos moleculares associados a mudanças do metabolismo energético, homeostase intracelular de Ca^{2+} e produção de espécies reativas de oxigênio podem levar à morte celular. (AU)