



**Título:** Da origem dos elementos as aplicações tecnológicas: explorando a natureza com íons acelerados

**Pesquisador Responsável:** Roberto Vicençotto Ribas

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

**Valor Concedido:** R\$3.837.869,56

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.557.968,69

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** **Início:** 5/1/2007 **Término:** 4/30/2012

**Resumo:** Da origem dos elementos às aplicações tecnológicas: explorando a natureza com íons acelerados. Este projeto temático busca, através de várias visões complementares, estudar propriedades fundamentais do núcleo atômico, no regime de baixas energias, tendo como ferramenta básica, um feixe acelerado de íons pesados. Também, procura desenvolver e aprimorar o uso desse recurso e do conhecimento adquirido na pesquisa básica das propriedades nucleares, em outras áreas do conhecimento, bem como nas inúmeras aplicações tecnológicas neles baseados. Embora a instrumentação básica utilizada nesses estudos tenha sido desenvolvida há muitos anos, inovações tecnológicas desenvolvidas principalmente na última década, têm aberto novas perspectivas, como a produção de feixes de elementos instáveis, que trouxe um novo ímpeto para a área. A questão básica da origem dos elementos, cujos fundamentos foram lançados há mais de cinquenta anos, com grande desenvolvimento teórico ao longo do tempo, somente agora, com o advento de feixes radiativos pode ser plenamente testada e quantificada experimentalmente. Por outro lado, a impressionante evolução e barateamento da capacidade computacional possibilitou um avanço enorme nas previsões teóricas, fazendo com que uma série de problemas novos e de grande interesse, ao alcance dos recursos existentes em nossas instalações possam agora ser investigados. Grande parte do conhecimento gerado por esses estudos, bem como do ferramental experimental desenvolvido ao longo de décadas para a pesquisa em física fundamental, tem proporcionado um grande número de aplicações em medicina, análise e modificação de materiais, estudo de propriedades de estruturas cristalinas e mesmo de materiais biológicos. As inúmeras aplicações em medicina, tanto no tratamento de tumores quanto em diagnósticos, aplicações estas até certo ponto bem estabelecidas, são constantemente melhoradas com o avanço da capacidade tecnológica. Também em estudos mais fundamentais, ligados principalmente à genética, o uso de feixes de íons pesados tem tido desenvolvimento considerável, em grande parte, ligado ao impressionante crescimento das técnicas de mapeamento genético observado nos últimos anos. A análise e modificação de materiais com utilização de íons acelerados, apresentou também um crescimento acentuado na última década do século passado. Técnicas como PIXE, PIGE, ERDA são utilizadas rotineiramente em análise de materiais com interesse tecnológico, arqueológico, no estudo de processos de degradação ambiental e mesmo na certificação e estudos de procedimentos e técnicas de produção de obras de arte. O uso de processos nucleares na

produção de energia, na forma de reatores de fusão, teve um grande desenvolvimento até o início dos anos 1980, quando as restrições ligadas principalmente a possíveis catástrofes relacionadas à tecnologia utilizada, bem como pela falta de soluções confiáveis para o destino dos rejeitos radiativos, fizeram com que essas aplicações entrassem em declínio. Entretanto, há pouco mais de dez anos, foi demonstrado que processos baseados em aceleradores de íons pesados (ADS Accelerator Driven Systems) podem ser usados, de forma economicamente viável, tanto na queima de rejeitos produzidos até o presente por reatores críticos convencionais, quanto no desenvolvimento de uma nova geração de reatores sub-críticos... (AU)



**Título:** Correlação clínico-patológica e imunohistoquímica de neoplasia de boca

**Pesquisador Responsável:** Oslei Paes de Almeida

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

**Valor Concedido:** R\$634.748,56

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$579.227,86

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 5/1/2007 **Término:** 4/30/2011

**Resumo:** Neoplasias de boca e de glândulas salivares não são freqüentes, e estudos multicêntricos são fundamentais para maior casuística, e conseqüentemente melhor conhecimento destas neoplasias. A imunohistoquímica é a técnica mais usada em material de arquivo, embocado em parafina, contribuindo para o melhor conhecimento da biologia dos tumores, sendo fundamento no diagnóstico histopatológico, assim como na determinação de marcadores biológicos úteis no tratamento e prognóstico. O objetivo deste projeto é o desenvolvimento de estudo multicêntrico envolvendo unidades do Brasil, México, Guatemala e Peru, para determinar correlações clínico-patológica e imunohistoquímicas de neoplasias de boca. Além do carcinoma espino celular de boca, serão estudados mixomas, linfomas, melanomas, sarcoma de Kaposi, queratocistos e tumores de glândulas salivares. Este estudo permitirá a determinação das características clínicas e microscópicas destes tumores em amostra significativa da América Latina. (AU)



**Título:** Carcinoma medular da tiróide: revisitação à clínica, à biologia molecular, à bioquímica e à biologia do desenvolvimento depois dos achados da genética molecular

**Pesquisador Responsável:** Rui Monteiro de Barros Maciel

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

**Valor Concedido:** R\$4.528.809,15

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.222.519,03

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 5/1/2007                      **Término:** 10/31/2011

**Resumo:** Realizar estudos clínicos, bioquímicos, moleculares e de desenvolvimento do carcinoma medular de tiróide hereditário (MTC). Projetos: 1) desenvolver consórcio brasileiro para diagnóstico genético, tratamento e seguimento do MCT e das síndromes de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2A, MEN2B); 2) caracterização clínica completa de pacientes com MCT da família com mutação G533C; 3) descrever características anátomo-patológicas dos tecidos tiroidianos de pacientes com MCT da família com mutação G533C; 4) desenvolver ensaio sensível de calcitonina para diagnóstico e seguimento dos pacientes do consórcio BRASMEN; 5) caracterizar polimorfismos do gene RET na população do BRASMEN e suas relações com a expressão da doença; 6) validar funcionalmente mutações do gene RET na população do BRASMEN; 7) desenvolver modelo embrionário de tumorigênese em embrião de galinha por transgênese somática para estudo do desenvolvimento do MTC in vivo; 8) caracterizar expressão de glicosaminoglicanos, proteoglicanos e heparanase em tecidos de MCT. (AU)



**Título:** Oxigênio singlete e hidroperóxidos em sistemas químicos e biológicos

**Pesquisador Responsável:** Paolo Di Mascio

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

**Valor Concedido:** R\$3.298.615,04

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.047.663,36

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 8/1/2007                      **Término:** 1/31/2012

**Resumo:** Os estudos sobre a peroxidação de lipídios têm aumentado nos últimos anos devido a descobertas sobre o papel dos hidroperóxidos lipídicos (LOOH) em câncer de pele induzido por UV, aterosclerose, doenças neurodegenerativas e diversas outras patologias. Os LOOH são compostos potencialmente deletérios capazes de promover danos em biomoléculas, incluindo proteínas e DNA. Por terem, geralmente, vida média mais longa que os radicais livres precursores, tornam possíveis translocações na célula, entre células, ou entre lipoproteínas e células. Desta forma, a toxicidade dos LOOH e suas ações como efetores podem se manifestar em locais da célula mais distantes do seu sítio de formação. Outro aspecto importante da ação biológica dos LOOH, que está apenas começando a ser desvendado, está relacionado com o papel dos LOOH na transdução de sinal. Estudos recentes sugerem que LOOH estão envolvidos nos eventos iniciais responsáveis pela liberação do citocromo c da mitocôndria e indução da apoptose. Tal sinalização pode determinar se uma célula vai sobreviver, ou não, frente a um insulto oxidativo. Grande parte dos efeitos citotóxicos e genotóxicos de LOOH têm sido atribuídas a formação de radicais livres e de produtos secundários e terciários resultantes de sua decomposição. Técnicas de detecção por HPLC acopladas a espectrometria de massa em tandem (HPLC-MS/MS), mostraram claramente que LOOH podem interagir com metais e outros oxidantes, como peroxinitrito, gerando oxigênio singlete ( $^1O_2$ ), espécie altamente reativa envolvida em diversos processos celulares. Este estudo tem por objetivo investigar a formação de oxigênio singlete via hidroperóxidos de lipídios, proteínas e DNA em sistemas biológicos. Reações de oxigênio singlete com biomoléculas e os mecanismos biológicos associados à formação desta espécie também serão investigados. A formação e a caracterização das reações envolvidas nos mecanismos citotóxicos e genotóxicos mediados pelos ROOH (LOOH e outros hidroperóxidos não lipídicos) em sistemas biológicos também são objetivos deste projeto. Com este intuito serão desenvolvidas metodologias para a detecção e quantificação de diferentes classes de ROOH, baseadas em HPLC-MS/MS utilizando compostos marcados isotopicamente como padrões internos. Também serão caracterizados danos em proteínas, em particular no citocromo c, e em DNA mitocondrial resultantes da interação com ROOH. (AU)



**Título:** Células B-1 e sua participação nos modelos experimentais de melanoma murino e infecção por *Paracoccidioides brasiliensis*

**Pesquisador Responsável:** José Daniel Lopes

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

**Valor Concedido:** R\$2.405.856,98

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.315.770,09

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 9/1/2007                      **Término:** 8/31/2010

**Resumo:** As células B1 foram descritas como subpopulação da clássica linhagem B, sendo ainda hoje discutida sua origem. Atualmente são reconhecidas como um subtipo celular que diverge das células B-2 (células B convencionais) por seu fenótipo, localização anatômica, ontogenia, repertório de anticorpos e fisiologia. Por expressão diferencial de marcadores de superfície celular são divididas em células B-1a, que expressam a molécula CD5 (Ly-1) - marcador de linfócitos T - e células B-1b, CD5-, ambas positivas para Mac-1, marcador de macrófagos, e B220, molécula expressa especificamente pela linhagem B. Um subtipo CD5+ Mac- (B1c) começa a ser admitido. Essas células parecem ser responsáveis pela secreção de auto-anticorpos e produção de imunoglobulinas envolvidas na imunidade natural. Além disso, o subtipo B-1b é a principal fonte de IL-10 após estímulo por antígeno ou mitógeno, característica que pode estar envolvida na modulação do sistema imune aparentemente induzida por essas células. As principais evidências que suportam essa afirmação foram obtidas em modelos de infecção por fungos e protozoários nos quais a resolução do quadro foi favorecida em camundongos Xid, geneticamente desprovidos de células B-1. A influência direta dessas células no potencial metastático do melanoma foi obtida em modelo de co-cultivo in vitro. Há maior expressão de moléculas de adesão e síntese de proteases por células de melanoma após contato com linfócitos B-1 (Staquicini FI et al., submetido). Além disso, o potencial pró-neoplásico dos linfócitos B-1 ou de seus produtos de secreção foi preliminarmente demonstrado em estudos com a célula imortalizada e não tumorigênica melan-a. Apesar dessas descrições, o papel dessas células em processos fisiológicos, patológicos e sua interação com o sistema imunológico ainda não foi completamente caracterizado. Dentre modelos que têm sido empregados para averiguação de algumas dessas funções estão a paracoccidioidomicose, o melanoma murino experimental, além da inflamação, tolerância e auto-imunidade que, em maior ou menor escala, estão contempladas com metas de investigação neste projeto. (AU)



**Título:** Praguicidas agrícolas como fator de risco: avaliações toxicopatológica, imunológica, molecular e analítica em modelos experimentais de exposição única e combinada

**Pesquisador Responsável:** João Lauro Viana de Camargo

**Vínculo Institucional:** Universidade Estadual Paulista (UNESP). Campus de Botucatu. Faculdade de Medicina (FMB)

**Valor Concedido:** R\$1.374.715,22

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.280.075,46

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 10/1/2007                      **Término:** 3/31/2012

**Resumo:** Este projeto temático pretende explorar a questão da toxicidade de praguicidas agrícolas e sua eventual importância para a saúde humana utilizando modelos com ratos e camundongos expostos a esses agentes via oral ou cutânea. Os sete subprojetos que o constituem distribuem-se em duas linhas de pesquisa; na primeira serão explorados os efeitos da exposição prolongada e às baixas concentrações de uma mistura de cinco praguicidas cujos resíduos foram encontrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no tomate à disposição da população brasileira. Pretende-se verificar se essa mistura: 1) induz o sistema enzimático CYP450 hepático; 2) promove a carcinogênese em um ensaio de média duração que utiliza o fígado como órgão-alvo e 3) altera a homeostase endócrina no rato macho adulto jovem. A outra linha refere-se ao Diuron, um herbicida amplamente utilizado no Brasil nas culturas de cana-de-açúcar e de soja. Este herbicida foi cancerígeno para a bexiga de ratos e é considerado como provável cancerígeno para o homem pela EPA norte-americana. Pretende-se estudar: 1) o modo de ação (MOA) cancerígena do Diuron na mucosa urotelial de ratos; 2) seu potencial imunotóxico em ratos e 3) seu potencial iniciador e promotor da carcinogênese cutânea no camundongo. Os métodos e procedimentos a serem usados incluem a microscopia óptica convencional, imunohistoquímica, Western-blot, PCR em tempo real, determinação hormonal e testes de integridade morfológica e funcional espermática, e microscopia eletrônica de varredura. Cada tema contém um subprojeto que objetiva aperfeiçoar e validar métodos de análise e determinação química dos praguicidas estudados. (AU)



**Título:** Células T reguladoras e TH 17 no controle da imunidade contra infecções, tumores e doenças autoimunes

**Pesquisador Responsável:** João Santana da Silva

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

**Valor Concedido:** R\$4.372.331,20

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.021.072,37

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 10/1/2007                      **Término:** 9/30/2012

**Resumo:** Esse projeto tem dois objetivos claros. Um deles, relativo ao título do projeto, é estudar o papel das células T reguladoras e linfócitos Th-17 no controle da resposta imune. Os linfócitos T orquestram as defesas contra invasões, mas podem levar a doenças mediadas imunologicamente. Os mecanismos dessas respostas eram explicados baseados na dicotomia Th1/Th2. Na verdade outras subpopulações de linfócitos estão envolvidas no controle da resposta imune: as células TCD4+CD25+, com antígenos e funções característicos, conhecidos como células T reguladoras naturais (Treg), e os linfócitos Th17, secretores de IL-17, envolvidos na defesa contra microorganismos e na mediação de inflamação. Propomos estudar o envolvimento de Treg e Th17 nos mecanismos de defesa contra as infecções por *Trypanosoma cruzi*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Leishmania braziliensis*, por bactérias causadoras de doença periodontal e em tumores de mama e de pele (não melanoma). Ainda, focalizaremos o outro pólo da resposta, aquelas exacerbadas, que resultam em doenças auto-imunes. A idéia é entender os mecanismos responsáveis pela defesa, os que resultam em infecções latentes e os que podem causar lesões e doenças, abrindo novas possibilidades para imunointervenção. O outro objetivo é fortalecer o grupo de pesquisa do qual participamos, objetivando o aumento de formação de pessoal, melhoria das condições de pesquisa, massa crítica integração e de publicações. Para tal, além dos docentes com os quais temos colaborado rotineiramente, arregimentamos outros dessa e de outras Universidades. A idéia é manter um grupo forte, vivo, atuante, com discussões freqüentes e que também dê suporte ao nosso programa de pós-graduação. (AU)



**Título:** Expressão gênica em tumores do estômago e do esôfago: da biologia ao diagnóstico

**Pesquisador Responsável:** Luiz Fernando Lima Reis

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

**Valor Concedido:** R\$3.082.495,48

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.819.995,01

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 1/1/2008

**Término:** 12/31/2012

**Resumo:** Os tumores da porção superior do trato digestivo (esôfago e estômago) representam um importante desafio na pesquisa sobre o câncer. A grande maioria dos pacientes é diagnosticada tardiamente e, por consequência, com prognóstico bastante limitado. Enquanto os adenocarcinomas de estômago representam a segunda maior cause de morte relacionada ao câncer, os adenocarcinomas do esôfago apresentam a maior taxa de crescimento percentual nos Estados Unidos e Europa, assim como nas populações de maior renda no hemisfério sul. Os adenocarcinomas do estômago e do esôfago estão frequentemente associados a processos inflamatórios da mucosa normal. Esse processo inflamatório crônico leva à substituição da mucosa normal por um tecido colunar do tipo intestinal, denominado metaplasia intestinal do estômago e que, no esôfago, recebe a denominação de mucosa de Barrett. Essas duas patologias não devem ser consideradas doenças pré-malignas, uma vez que a taxa de transformação em adenocarcinomas é reduzida, mas representam o fator de risco mais importante para os adenocarcinomas dos dois órgãos. Usando a metodologia de microarranjos de DNA, estudamos as características moleculares de amostras de tecido representando mucosa normal, metaplasia intestinal e adenocarcinomas desses dois órgãos. Com base nestes dados, aplicamos ferramentas matemáticas e estatísticas para identificar assinaturas moleculares capazes de classificar precisamente as amostras. Também, foi possível definir um conjunto de alterações em vias metabólicas relacionadas aos processos inflamatórios e de metabolismo de glicerolípedes que poderão contribuir para o entendimento da origem e dos processos moleculares envolvidos na transformação maligna. Neste projeto, pretendemos criar uma rede de instituições e pesquisadores com tradição de pesquisa em tumores de estomago e esôfago que permitirá acesso a um número maior de amostras com dados clínicos e epidemiológicos associados. Com essas amostras, pretendemos estabelecer uma infra-estrutura de pesquisa que nos permitirá validar, em amostras independentes, os dados já obtidos, além de permitir uma nova análise de alterações moleculares, através da utilização de novas ferramentas matemáticas. Mais importante este projeto terá como produto final a criação de banco de amostras nas instituições participantes ao mesmo tempo em que disseminará metodologias de análise de RNA, DNA e proteína em larga escala. Com isso, as instituições participantes poderão seguir linhas de pesquisas independentes, com impacto positivo na disseminação do conhecimento e produção científica. (AU)



**Título:** Efeitos biológicos e aplicações farmacêuticas de lectinas

**Pesquisador Responsável:** Maria Cristina Roque Antunes Barreira

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

**Valor Concedido:** R\$4.440.587,32

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.321.456,76

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 2/1/2008 Término: 7/31/2012

**Resumo:** Sob a denominação "Efeitos biológicos e aplicações farmacêuticas de lectinas", reunimos projetos de investigação que objetivam estudar as repercussões biológicas de interações de lectinas com carboidratos, com maior ênfase àquelas que envolvem ligantes expressos na superfície de células. Visto que os estudos anteriores de nosso grupo revelaram que interações estabelecidas por lectinas, desde que devidamente dissecadas do ponto de vista molecular, têm potencial aplicação em terapêutica, o projeto atual tem como objetivo adicional caracterizar e viabilizar a utilização farmacêutica de algumas lectinas, com ênfase à KM+, de *Artocarpus integrifolia*. Os projetos de pesquisa estão distribuídos em 5 unidades temáticas, cada qual com objetivos bem definidos, sumarizados a seguir: 1) interações lectina-carboidrato na ativação e regulação de funções celulares: a interação de lectina com glicanas apropriadas da superfície de leucócitos pode induzir sinalização, ativação celular, migração e secreção de citocinas, eventos que tomam alto o impacto biológico da ligação. Os projetos inseridos nessa unidade têm como objetivo investigar repercussões biológicas da interação de lectinas de mamíferos, de parasita e de planta com glicanas da superfície de leucócitos, quais sejam neutrófilos, mastócitos, macrófagos, células dendríticas e células T reguladoras; 2) interações lectina-carboidrato na modulação da imunidade a infecções: nossos estudos anteriores demonstraram que algumas lectinas, ao interagirem com glicanas da superfície de APCs, interferem na produção de IL-12. Assim, animais aos quais se administra a lectina KM+, bem como camundongos geneticamente deficientes de galectina-3, podem ter alterado o padrão de resistência/suscetibilidade a infecções por parasitas intracelulares, fato atribuído à mudança no padrão de citocinas secretadas por células do hospedeiro. Outros mecanismos, além da produção de citocinas, podem participar das respostas observadas. Os projetos inseridos nessa unidade têm como objetivo avaliar o efeito de diversas lectinas sobre a produção de citocinas e sobre o curso de infecções por diferentes patógenos. A expectativa é de que a dissecação molecular das interações revele eventos ainda desconhecidos da relação parasita-hospedeiro, os mecanismos por eles responsáveis, bem como fundamentem novas estratégias vacinais ou imunoterápicas; 3) lectinas envolvidas em tumorigênese e anti-tumorigênese: lectinas, endógenas e exógenas, ao interagirem com glicanas aberrantes de células tumorais podem interferir na biologia dessas células, de maneira a interferir na sua proliferação, morte, adesão à matriz extracelular, migração e metastatização. Os projetos inseridos nessa unidade têm como

objetivo investigar o impacto da interação de algumas lectinas com células tumorais, em modelos desenvolvidos in vitro e in vivo, bem como estudar a expressão de lectina endógena em tumores humanos; 4) aplicações farmacêuticas de lectinas: as investigações sobre a repercussão biológica de interações lectina-carboidrato, desenvolvidas por nosso grupo nos últimos anos, tiveram desdobramentos referentes a potenciais aplicações farmacêuticas de algumas das lectinas estudadas. Os projetos inseridos nesta unidade representam tentativas de estudos sistematizados de aplicações de lectinas como indutoras de regeneração tecidual, agentes imunoterápicos, constituintes de preparação vacinal ou ferramentas para isolamento de imunoterápico de uso veterinário; 5) obtenção de lectina recombinante nas formas nativa e truncada, avaliação da atividade biológica e aplicação farmacêutica: um dos maiores obstáculos para o uso clínico de lectinas é a imunogenicidade dessas moléculas. A lectina KM+ destaca-se por seu grande potencial de aplicação farmacêutica. Os projetos inseridos nesta unidade representam o esforço multidisciplinar a ser investido na obtenção de formas truncadas da lectina, ou "mini KM+", desprovidas de imunogenicidade, ainda que com propriedades biológicas conservadas. Contêm ainda propostas para obtenção de lectina recombinante, produzida em E. coli, livre de contaminação com lipopolissacarídeo bacteriano, constituindo-se em preparação adequada para uso farmacêutico. (AU)



**Título:** Síntese e estudos de peptídeos e análogos envolvidos principalmente no sistema renina-angiotensina e calicreína-cinina

**Pesquisador Responsável:** Clovis Ryuichi Nakaie

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

**Valor Concedido:** R\$4.978.048,37

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.816.488,27

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

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

**Resumo:** Por pertencermos a um dos poucos grupos de pesquisa que não somente sintetiza peptídeos, mas tem procurado também o aprimoramento desta metodologia, pudemos adquirir nas últimas décadas, bom nível de autonomia na obtenção desta relevante classe de macromoléculas. Análogos peptídicos têm sido produzidos por diferentes estratégias, incluindo-se o do emprego de aminoácidos paramagnéticos, possibilitando-nos boa diversificação das nossas linhas de pesquisa. Com base nestas considerações, decidimos no presente projeto, propor uma linha de pesquisa mais ampla e integrada através de dez subitens, lastreada principalmente nos importantes sistemas fisiológicos, renina-angiotensina e calicreína-cinina. Alguns peptídeos presentes nestes sistemas como as angiotensinas, bradicinina e outros, juntamente com os seus análogos contendo diversas alterações, principalmente do tipo não-natural, em suas estruturas, serão examinados. Os receptores envolvidos nestes sistemas também serão avaliados de diferentes modos, incluindo-se desde experimentos de mutações sítio-dirigidas até estudos das dificuldades de síntese, purificação e análise conformacional de alguns de seus fragmentos transmembranares hidrofóbicos. Além da clássica investigação do tipo estrutura-função, outras como o efeito de radiações e de enzimas proteolíticas em suas estruturas, além da possibilidade de participação em processos tumorais, também envolverão estes peptídeos selecionados. Em complemento a estes estudos de caráter mais biológico, outras aparentemente dissociadas do tema central também serão desenvolvidas, pois todas estarão de algum modo, inseridas no nosso contínuo esforço do aprendizado da Química e Físico-química de peptídeos. (AU)



**Título:** Química, fotoquímica e aplicações biológicas de complexos de rutênio com óxido nítrico e assemelhados de solução a materiais

**Pesquisador Responsável:** Elia Tfouni

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

**Valor Concedido:** R\$6.161.568,32

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$5.887.782,65

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 5/1/2008                      **Término:** 10/31/2012

**Resumo:** O foco central deste projeto é a liberação química e/ou fotoquímica de NO e a reatividade de complexos envolvendo óxido nítrico e outras espécies como nitrito e nitroxila. Estudos anteriores focalizaram-se em aspectos básicos de síntese e reatividade química e fotoquímica de nitrosilos de rutênio, com alguns estudos de atividade biológica. O presente projeto destaca-se pelo aprofundamento de questões fundamentais anteriormente exploradas, tais como: estudos de reações de ataque nucleofílico de íons OH- a grupos ésteres (P(OR)<sub>3</sub>) e de tióis a nitrosilos em complexos de rutênio com óxido nítrico; estudos fotoquímicos aprofundados voltados para a parte mecanística; desenvolvimento de complexos capazes de liberar NO sob irradiação com luz da região vermelha do espectro, e, portanto, potencialmente úteis em terapia fotodinâmica (PDT); entre outras questões detalhadas no projeto. Outro destaque no presente projeto é o estudo de complexos imobilizados na busca de materiais doadores de NO diretamente, ou via conversão de nitrito a NO, lembrando que nitrito se encontra presente em mamíferos. Outro destaque deste projeto é o início de estudo de complexos envolvendo outra espécie de importância biológica, íon nitroxila (NO<sup>-</sup>), um tópico muito recente e ainda muito pouco explorado. Todos os sistemas desses tópicos foram idealizados pensando-se em potenciais aplicações biológicas dos complexos sintetizados. Busca-se ter sistemas de liberação controlada de NO e uma especificidade dessa liberação, pois se sabe que o NO pode ter efeitos benéficos ou deletérios, dependendo de sua concentração. Assim, a especificidade e o controle de sua liberação são fatores importantes, que são sempre considerados na projeção dos sistemas em estudo e propostos. Como decorrência dos trabalhos até agora efetuados, nota-se neste projeto uma boa porcentagem de estudos com potenciais aplicações biológicas como, por exemplo, doença de Chagas, Leishmaniose, relaxação de anéis de aortas, e ação antitumoral. (AU)



**Título:** Nanopartículas lipídicas: aplicações no estudo da fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica das doenças degenerativas

**Pesquisador Responsável:** Raul Cavalcante Maranhao

**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\$4.051.580,80

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.779.196,58

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 7/1/2008 **Término:** 9/30/2012

**Resumo:** A nanotecnologia tem enorme potencial de aplicações nas ciências biomédicas. Nós contribuimos com trabalho pioneiro a nível mundial no campo, ao descrevermos o primeiro sistema de nanopartículas sólidas (não liposomais) produzidas em laboratório capaz de direcionar fármacos ao sítio de ação ('drug targeting'). Além disso, temos realizado com essas partículas estudos clínicos em fisiopatologia de lípidos, efeitos de fármacos no metabolismo e geração de imagem. As nanopartículas, que denominamos LDE, são ricas em colesterol, têm estrutura parecida com a lipoproteína de densidade baixa (LDL), diâmetro na faixa de 25-50 nm e são captadas pelas células através dos receptores da LDL. Após injeção na corrente circulatória, concentram-se em áreas de proliferação celular acelerada, com os tumores malignos, porque as células neoplásicas têm expressão aumentada dos receptores da LDL. Fármacos podem ser incorporados à LDE, após modificação química para aumentar sua estabilidade na estrutura das partículas. A associação LDE-therfármacos, injetada na de tumores que o sistema LDE torna mais eficiente a ação antineoplásica dos quimioterápicos e em estudos em pacientes com câncer avançado mostramos que o uso das nanopartículas atenua drasticamente a toxicidade destes quimioterápicos, mesmo quando administrados em dose alta. Além das suas propriedades de 'drug targeting', a LDE é muito útil em estudos de fisiopatologia devido à praticidade de obtenção, marcação, possibilidade de variação sistemática da sua composição e ao fato de, em estudos clínicos, uma única preparação poder ser injetada em vários indivíduos. Portanto, as nanopartículas servem a duas finalidades: 1) como sondas metálicas para esclarecer fenômenos de fisiopatologia; 2) como transportadores de fármacos, direcionando-os para o sítio de ação. No presente projeto, exploramos as várias possibilidades do sistema LDE ao longo de oito subprojetos, com os seguintes objetivos: 1) aprofundar o conhecimento básico estrutural e funcional do sistema; 2) desenvolver a metodologia de análise de cinética plasmática da LDE marcada com isótopos estáveis para ampliar as aplicações do sistema e obter testes metabólicos factíveis na rotina de laboratório clínico; 3) utilizar a LDE para estudar a fisiopatologia dos lípidos em distúrbios metabólicos que se acompanham de complicações cardiovasculares, como é o caso do diabetes e das doenças reumáticas, além de estudar o efeito do tratamento com fármacos de ação no metabolismo de lípidos; 4) utilizar a LDE como sonda para explorar aspectos

funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) como a capacidade da HDL de receber e doar lípidos para as outras lipoproteínas em várias situações clínicas onde a função da HDL possa estar alterada; 5) continuar o desenvolvimento das aplicações do sistema LDR no tratamento do câncer, realizando estudos clínicos de forma a testar a eficiência terapêutica das preparações da LDE associada a quimioterápicos em algumas doenças neoplásicas onde mostramos que a LDE se concentra; 6) completar a fase de experimentação animal e realizar estudos clínicos do sistema LDE pra tratamento das doenças cardiovasculares; 7) verificar, em animais de experimentação, a possibilidade de se utilizar a LDE na terapêutica pós-transplante cardíaco, visando evitar ou tratar complicações como os processos de rejeição e a doença coronária do transplante; 8) verificar, em animais de experimentação, a possibilidade de se utilizar a LDE no tratamento das doenças reumáticas. (AU)



**Título:** Eixo Imune-Pineal: produção endócrina e parácrina de melatonina em condições de injúria

**Pesquisador Responsável:** Regina Pekelmann Markus

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

**Valor Concedido:** R\$2.755.926,76

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.675.400,69

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 8/1/2008 **Término:** 7/31/2012

**Resumo:** Em mamíferos a glândula pineal é responsável pela transdução do fotoperíodo ambiental em sinalização hormonal endócrina. A melatonina, hormônio liberado durante o escuro, sinaliza a existência e a duração deste período. Portanto, sinaliza a alternância entre claro/escuro e entre as estações do ano. A produção de melatonina pela pineal aumenta em cerca de 60 a 100 vezes durante a noite, sendo considerada a expressão hormonal do relógio biológico, o que permite a antecipação de funções biológicas internas a eventos cíclicos ambientais. Trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório indicam a existência de um eixo imune-pineal, isto é, uma interferência direta dos moduladores da resposta inflamatória sobre a pineal controlando a produção de melatonina. Por sua vez, este hormônio impõe um ritmo na função leucocitária. Em algumas situações patológicas, descrevemos que a função pineal é suprimida e o organismo deixa de ser informado da existência do escuro. A melatonina, que é uma indolamina com várias funções, passa a ser produzida no local de injúria, exercendo uma ação parácrina. Demonstramos que o retorno a condições de higiene, ou uma compensação entre mediadores pró- e antiinflamatórios, restauram a produção noturna de melatonina. Esta nova visão da função pineal e da própria melatonina será testada de forma sistemática no presente temático. O objetivo do presente projeto é prover mais dados que consolidem o conceito de um EIXO IMUNE-PINEAL, avaliando: 1- Bases moleculares e celulares do efeito de mediadores da inflamação sobre a produção de melatonina por pinealócitos e células extra-Pineal. 2- Relevância de estresse físico e/ou psicológico como supressores da função pineal. Serão desenvolvidos modelos experimentais em roedores que permitam correlacionar níveis de citocinas, corticosterona e produção de melatonina, bem como avaliação da atividade pineal ex-vivo. 3- Caracterização de condições fisiopatológicas que transformam a melatonina de agente cronobiótico em agente antiinflamatório. Distinguir os efeitos de concentrações de melatonina compatíveis com a produção endócrina (pico noturno) e parácrina (produzida por células imuno-competentes em local de lesão) sobre modelos celulares específicos (até o momento já estão programados estudos com tecido endotelial, tecido nervoso e células imuno-competentes). 4- Estudos clínicos que comprovem a supressão da função pineal em humanos por citocinas pró-inflamatórias. Determinação da correlação entre produção de citocinas e de melatonina em situações agudas (cirurgias) ou crônicas que possam levar a compor melhor o entendimento de um eixo imune-pineal. 5- Derivativo dos Conhecimentos sobre Função Pineal. Estabelecimento

de método para previsão de resposta clínica a antidepressivos após 24 horas de uso clínico. A hipótese resulta de dados obtidos em voluntários saudáveis, que sugerem que o aumento da concentração urinária noturna de 6-sulfatoximetatonina após ingestão de antidepressivos bloqueadores de captação neuronal de catecolaminas pode ser fator preditivo de resposta clínica positiva. Estudo tem grande relevância para o tratamento clínico. O presente projeto lança as bases para uma aplicação clínica de agonistas e antagonistas melatonérgicos em processos como inflamação crônica, Alzheimer, Parkinson, câncer e estresses psicológicos. (AU)



**Título:** Fisiopatologia e etiopatogenia molecular de doenças relacionadas aos eixos corticotrófico, somatotrófico e neurohipofisário

**Pesquisador Responsável:** Margaret de Castro

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

**Valor Concedido:** R\$4.034.725,58

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.779.138,40

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 9/1/2008 **Término:** 4/30/2013

**Resumo:** Os objetivos do subprojeto 1 'persistência de anormalidades na secreção GH/IGF-1 na Acromegalia e de ACTH/cortisol na Síndrome de Cushing após tratamento' avaliará marcadores biológicos responsáveis pela secreção diária de GH e de cortisol na acromegalia e na doença de Cushing não curadas. As alterações moleculares, que levam ao desenvolvimento desses e outros tumores hipofisários, são apenas parcialmente conhecidas. O subprojeto 2 'avaliação endocrinológica, neuro-radiológica e estudo da expressão gênica diferencial em tumores selares e para-selares' utilizará a técnica de SAGE (Serial Analysis of Gene Expression, Invitrogen) para a avaliação da expressão diferencial dos genes nesses tumores em comparação com tecido normal. O subprojeto 3 'mutações e cariações polimórficas no hipopituitarismo congênito e em genes envolvidos no crescimento pré e pós-natal' estudará as bases moleculares do hipopituitarismo e da deficiência de GH e o estudo de polimorfismos em genes do eixo GHRH-GH-IGF1 que parecem exercer papel importante na regulação do crescimento pré e pós-natal, além de influenciarem a regulação do metabolismo energético. O subprojeto 4 'estudo dos genes da proopiomelanocortina e do receptor da melanocortina 4 em pacientes com obesidade desde a infância' tem como objetivo o estudo molecular dos genes da POMC e do MC4-R em pacientes com obesidade de início precoce com ou sem diabetes mellitus; também avaliará a associação de polimorfismos destes genes com as concentrações plasmáticas de leptina e insulina. O subprojeto 5 'mecanismos de controle de qualidade protéica intracelular nas formas de diabetes insípido hereditário' avaliará através de estudos moleculares, a via ubiquitina dependente envolvida na degradação das proteínas mutadas AVP-NP11 e AVPR2. Finalmente, o subprojeto 8 estudará a 'participação das vias ocitocinérgicas e gabaérgicas do núcleo central da amígdala na modulação das respostas neuroendócrinas envolvidas no controle do volume e osmolalidade dos líquidos corporais'. Desta forma, avaliaremos aspectos da fisiopatologia, etiopatogenia molecular de doenças envolvidas com eixos corticotrófico, somatrotófico e neurohipofisário. (AU)



**Título:** Caracterização funcional de RNAs intrônicos não-codificadores expressos no genoma humano

**Pesquisador Responsável:** Sergio Verjovski Almeida

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

**Valor Concedido:** R\$5.942.027,30

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$5.590.529,07

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 9/1/2008 Término: 2/28/2014

**Resumo:** Evidências atuais indicam que a maior parte do genoma humano é transcrita em RNAs não-codificadores (ncRNAs) (Bertone et al., 2004; Kampa et al., 2004; Cheng et al., 2005; Johnson et al., 2005). Os estudos iniciais do projeto ENCODE, que analisaram apenas 1% do genoma humano, mostram que de 74 a 93% das bases são transcritas (Birney et al., 2007). As funções dos RNAs não-codificadores curtos, como microRNA e piRNA, estão sendo estudadas por vários grupos de pesquisa (O'Donnell and Boeke, 2007; Zhang et al., 2007). Entretanto, pouca atenção tem sido dada à caracterização funcional dos transcritos não-codificadores longos, inclusive os expressos a partir de íntrons de genes codificadores para proteínas. Embora na literatura exista um trabalho que descreve o envolvimento de um RNA intrônico (Saf) antisense do gene Fas na regulação de splicing alternativo no mesmo locus (Yan et al., 2005), e um trabalho que descreve modificações globais no perfil de expressão gênica após super-expressão de seqüências intrônicas do gene CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (Hill et al., 2006), a função exercida pelos mais de 55.000 RNAs não-codificadores (ncRNAs) que são transcritos nos íntrons de 74% de todos os genes presentes no genoma humano (Nakaya et al., 2007) permanece desconhecida. Durante o desenvolvimento do projeto temático 'Identificação de marcadores moleculares para diagnóstico e prognóstico em câncer utilizando microarrays de DNA' (julho de 2004 a junho de 2008), o nosso grupo identificou vários transcritos longos intrônicos não-codificadores, cujos níveis de expressão estavam correlacionados ao grau de diferenciação de tumores de próstata (Reis et al., 2004). Em seguida, demonstramos que a expressão de uma série de transcritos intrônicos pode ser modulada por andrógeno (Louro et al., 2007) em uma linhagem de próstata. Na etapa seguinte, estudamos perfis de expressão intrônica em tecido normal de fígado e rim e tumores de próstata, usando microarrays 'customizados' contendo cerca de 30 mil sondas para RNAs intrônicos. Surpreendentemente, observamos que os mais abundantes desses transcritos são gerados em loci gênicos envolvidos com a regulação da transcrição, em todos os três tecidos (Nakaya et al., 2007). Para as seqüências exônicas não observamos esse fenômeno, o que sugere um papel especial dos transcritos intrônicos dos genes reguladores de transcrição na regulação da expressão gênica. Também observamos assinaturas de expressão intrônica tecido-específicas (Nakaya et al., 2007). O objetivo do presente projeto temático é investigar a implicação funcional de ncRNAs intrônicos no câncer, na regulação gênica da célula normal, além de sua possível utilização como

marcador de malignidade em diversos tipos de câncer. O presente projeto irá consolidar em nosso grupo o uso da plataforma de estudos de biologia celular envolvendo ncRNAs, recentemente implantada. O projeto está dividido em duas partes principais: A) caracterização funcional de RNAs não-codificadores expressos em tumores humanos; B) identificação de novos RNAs não-codificadores e validação de perfis de expressão gênica marcadores tumorais. (AU)



**Título:** Combinação de cisplatina e laser no tratamento de câncer de cabeça e pescoço

**Pesquisador Responsável:** Marcos Bandiera Paiva

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

**Valor Concedido:** R\$576.255,06

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$389.137,82

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 11/1/2008

**Término:** 10/31/2015

**Resumo:** Nesta atualização de projeto temático anteriormente aprovado pela FAPESP, estamos propondo a introdução e o aprimoramento de uma nova técnica minimamente invasiva para tratamento de tumores no Brasil. A termoablação de tumores malignos por meio de laser de Nd:YAG continua se expandindo em uma especialidade multidisciplinar atualmente denominada "laser-induction thermal therapy" (LITT), ou laser indução de terapia térmica. Nesta modalidade terapêutica minimamente invasiva procedimentos endoscópicos de recanalização têm sido de grande valia nos processos paliativos de desobstrução de cânceres avançados da região da cabeça e pescoço, e trato gastrointestinal, e traqueobrônquico. Durante estes procedimentos de desobstrução observa-se níveis máximos de energia na área central do tumor, ao passo que as margens são tratadas com níveis sub-terapêuticos, ou seja, não ideal predispondo assim às recidivas locais. Estudos experimentais e clínicos realizados pelo nosso grupo demonstraram que quimioterápicos convencionais combinados com o laser produzem um controle mais eficaz da doença do que o uso do laser apenas. A proposta deste projeto temático tem como metas introduzir LITTI no Brasil, bem como aprimorar o tratamento nas margens tumorais em pacientes com câncer recidivados/avançados de cabeça e pescoço combinando injeções locais de cisplatina seguido de termoablação tumoral por LITT. O objetivo deste projeto de pesquisa é demonstrar que este tratamento inovador não é tóxico, melhora a qualidade de vida dos pacientes e é eficaz. (AU)



**Título:** Utilização de nanocarreadores contendo fármacos fotossensíveis e outros ativos derivados de fatores de crescimento aplicados a processos fotodinâmicos nas áreas da saúde

**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\$1.772.613,95

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.620.379,92

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 12/1/2008                      **Término:** 2/28/2013

**Resumo:** Uma enorme variedade de novas terapias tem emergido nos últimos anos como consequência de avanços no campo das Ciências e das tecnologias aplicadas a sistemas biológicos. O fato comum a todas estas novas propostas terapêuticas é que em muitas delas o que se apresenta como inovadora é a redescoberta de antigos fármacos como 'novas roupagens'. Entende-se por 'novas roupagens', novos e eficientes sistemas de liberação de fármacos, utilizados com o intuito de ressuscitar antigos e excelentes princípios ativos, que com o passar do tempo deixaram de ser utilizados devido aos efeitos colaterais detectados após longo tempo de acompanhamento, bem como, inviabilidade de produção e outros fatores. Esta nova tendência tem encontrado respaldo e parceria em indústrias farmacêuticas de médio e grande porte, as quais perceberam que as modificações do veículo de administração de determinado fármaco pode proporcionar o relançamento de produtos já há anos no mercado, e com testes in vivo e eficiência terapêutica comprovada. Além disso, o amplo conhecimento científico acumulado para cada princípio ativo ajudará na agilidade do processo de transferência de tecnologia. Aliada a esta nova tendência surgem efetivamente novas terapias baseadas num controle mais preciso da ativação dos fármacos, seja esta modulada por agentes complementares como luz (no caso dos processos fotodinâmicos), seja ela por campo magnético (no caso dos processos por hipertermia), ou ainda por outros agentes externos ao conjunto fármaco- veículo. Tais novas terapêuticas são destinadas, sobretudo, para tratar o câncer e outras patologias, como exemplos, odontológica, veterinária, neurológica, ortopédica e, mais recentemente, a engenharia tecidual. Associada a estes novos sistemas podem-se incorporar marcadores biocompatíveis que permitirão monitorar a biodistribuição dos fármacos, e em muitos casos também direcionar o acúmulo dos mesmos nos alvos biológicos (células, tecidos, órgãos, microorganismos). Este conceito já vem sendo aplicado com sucesso no tratamento do câncer de pele com resultados muito bons obtidos em estudos clínicos desenvolvidos em três centros ambulatoriais já existentes no país. Na odontologia os estudos e tratamentos para cárie, endodontia e periodontal já atingiram também status clínico em vários centros de pesquisa (São Paulo, Ribeirão Preto). Nas demais áreas, como veterinária, neurologia e ortopedia, os estudos in vivo (pequenos animais) caminham muito bem e devem permitir em breve estudos fase 1 em humanos. Sendo assim, este projeto de pesquisa propõe o desenvolvimento de novos sistemas

de liberação para fármacos aplicados a quatro áreas da saúde. Destacando-se: I - Oncologia (câncer de pele e outras neoplasias), aprofundando os estudos nesta área e expandindo-os para o câncer de pele mais profundo, e para outros tipos de câncer, como colo, bexiga, próstata e mama; II - Engenharia tecidual, utilizando as experiências e sucessos destes 35 anos de terapia fotodinâmica aplicada ao câncer, para tratar e modular a resposta de inúmeros outros processos cicatriciais cutâneos, bem como, a resposta dos tecidos cutâneos transplantados em pacientes que necessitam desta nova tecnologia; III - Neuro-ortopedia, fazendo uso destes novos sistemas nanoestruturados e associados aos nanotubos de carbono biocompatíveis, para permitir a restauração nervosa terminal, e crescimento neuronal em órgãos periféricos; IV - Distúrbios neurológicos (oncologia e epilepsia), voltado para estudo de neoplasias de tronco cerebral através de modelo experimental tratado com fármacos fotossensíveis nanocarreados. (AU)



**Título:** Dualidade funcional do FGF2 (Fibroblast Growth Factor 2) no controle do ciclo celular: mitógeno e supressor de tumor

**Pesquisador Responsável:** Hugo Aguirre Armelin

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

**Valor Concedido:** R\$2.702.049,11

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.601.264,69

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 1/1/2009                      **Término:** 12/31/2013

**Resumo:** Recentemente descrevemos pela primeira vez a ação dual de FGF2 (Fibroblast Growth Factor 2) em células malignas dependentes dos oncogenes ras, envolvendo disparo das vias mitogênicas de ERK-MAPK e de PI3K e, também, iniciação de uma via nova, mediada por FGFR-TyrKinase→RhoA-GTP, que bloqueia o ciclo celular e causa senescência. Esta dualidade contraria a noção de que FGF2 é oncogênico, sugerindo que pode ativar mecanismos supressores de tumor e inibir a proliferação maligna irreversivelmente. Para avançar no estudo deste fenômeno propomos uma hipótese geral para a ação dual de FGF2 no ciclo celular, promovendo a transição GO→G1→S e inibindo G2→M. A inibição de G2→M é reversível em células normais e citotóxica em malignas. Esta hipótese inclui também as seguintes hipóteses complementares: a) Ciclina D1 complementa a ação oncogênica de Ras; b) a ação citotóxica de FGF2 não depende das vias supressoras de tumor de pRb e de p53. A análise experimental deste conjunto de hipóteses envolverá 2 linhagens celulares de camundongo e 2 de humanos, transformadas pelo oncogene K-ras ou pela quimera ER-rasV12, cujo produto, ER-RasV12, é induzível por hidróxi-tamoxifen. A abordagem total compreenderá, de um lado, modelagem matemática e simulação do ciclo celular em computador e, de outro, análise experimental da dinâmica do ciclo celular por citômetro de fluxo. A meta de longo prazo é um modelo de resolução em múltipla escala indo das vias moleculares de sinalização ao fluxo das células através das fases do ciclo celular. Além das vias funcionais o projeto também contempla a análise das vias de interação física das isoformas de FGF2 de 18 e 22kDa com FGFRs e proteínas intracelulares. (AU)



**Título:** HPV e microambiente tumoral

**Pesquisador Responsável:** Luisa Lina Villa

**Vínculo Institucional:** Secretaria da Saúde (São Paulo - Estado). Coordenadoria de Serviços de Saúde (CSS). Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (ICESP)

**Valor Concedido:** R\$3.910.630,80

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.494.529,86

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2009

**Término:** 2/28/2015

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



**Título:** Receptores estrogênicos: expressão, regulação, sinalização e função no sistema reprodutor masculino, mama e cérebro

**Pesquisador Responsável:** Catarina Segreti Porto

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Instituto Nacional de Farmacologia (INFAR)

**Valor Concedido:** R\$2.267.386,71

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.140.718,78

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2009                      **Término:** 10/31/2013

**Resumo:** O estrógeno desempenha um papel tanto em tecidos do sistema reprodutor feminino e masculino como em outros tecidos, incluindo o cérebro. Os efeitos fisiológicos e patofisiológicos do estrógeno são mediados por três receptores (ER $\alpha$ , ER $\beta$  e o recentemente descoberto GPR30) e incluem mudanças na transcrição gênica e respostas celulares rápidas. O presente projeto pretende analisar o papel de estrógeno no sistema reprodutor masculino, na mama e no hipocampo. Serão realizados: 1) estudo da expressão dos receptores de estrógeno em tecidos normais e em amostras de tumores de mama, antes e após os tratamentos anti-estrogênicos; 2) estudo das alterações epigenéticas na região promotora dos genes de receptores estrogênicos; 3) análise proteômica após exposição de células a estrógeno ou anti-estrógenos; 4) estudos funcionais de estrógeno e anti-estrógenos, incluindo mecanismos de sinalização intracelular e efeitos sobre a proliferação celular e apoptose. Os estudos sobre a expressão, regulação, sinalização intracelular e função dos receptores de estrógeno nesses sistemas poderão contribuir para melhor compreensão e tratamento de diversas condições patológicas, incluindo infertilidade masculina, câncer de mama e de próstata, distúrbios neurodegenerativos, e para o desenvolvimento de novos contraceptivos masculinos e entendimento dos mecanismos envolvidos na resistência aos fármacos durante o tratamento do câncer de mama. (AU)



**Título:** Análise da participação da produção endógena de ácidos graxos nos mecanismos de apoptose, metástase e vasculogênese em melanoma

**Pesquisador Responsável:** Edgard Graner

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

**Valor Concedido:** R\$1.504.081,06

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.385.475,48

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2009

**Término:** 2/28/2013

**Resumo:** Ácido graxo sintase (FASN) é a enzima responsável pela síntese endógena de ácidos graxos. Evidências experimentais e clínico-patológicas indicam uma correlação entre produção/atividade de FASN e proliferação, apoptose, geração de metástases e pobre prognóstico em tumores humanos, incluindo o melanoma. Seu bloqueio causa inibição do ciclo celular e apoptose em células malignas, além de diminuir o crescimento de células endoteliais e vasos sanguíneos. O melanoma é a neoplasia de pele e mucosas de pior prognóstico devido ao seu alto índice metastático e baixa sensibilidade à radioterapia e quimioterapia. Recentemente demonstramos que a inibição de FASN reduz em 50% os linfonodos metastáticos em melanomas experimentais, diminui a proliferação e causa apoptose nas células B 16-F10. O presente projeto dará continuidade aos nossos estudos sobre o papel de FASN em melanomas e pretende verificar: 1) como a inibição de FASN interfere no ciclo celular, através da mensuração da lipogênese, de apoptose e análise do ciclo celular e seus principais reguladores; 2) se há envolvimento mitocondrial na apoptose causado pelos inibidores de FASN Orlistat ou cerulenina (dependente de transição de permeabilidade mitocondrial e/ou de Bax) e se existem diferenças nas vias apoptóticas ativadas por estas drogas, através da liberação de citocromo c, avaliação do potencial elétrico de membrana mitocondrial, ativação de caspase-3, produção de EROs e medida de Ca<sup>2+</sup> citosólico; 3) os índices de apoptose induzidos pelo bloqueio de FASN em culturas primárias de meia no ma; 4) o papel de FASN na proliferação de células endoteliais sanguíneas e linfáticas; 5) se HIF1 atua na regulação da expressão de FASN em melanomas experimentais, por meio de Q-RT-PCR, western blotting e ensaios proteolíticos in vitro; 6) o efeito do Orlistat na angiogênese por meio de implantes intradérmicos de células B 16-F1 O em camundongos C57BL6 e análise da densidade vascular peritumoral; 7) a produção de FASN, VEGFR -2/-3, VEGF A/C, bem como de HIF1 em melanomas experimentais tratados ou não com inibidores de FASN, através de western blotting, Q-RT-PCR e imunohistoquímica; 8) o efeito da inibição de FASN na linfangiogênese através de microlinfangiografia fluorescente; 9) o efeito da inibição de FASN na colonização pulmonar por células B 16-F1 O; 10) os efeitos do Orlistat e da cerulenina sobre a expressão de integrinas e expressão/atividade de MMPs em células de melanoma, através de reações de western blotting e imunofluorescência, zimografia e siRNA; 11) a expressão de MMPs e integrinas em tumores primários abdominais e suas metástases no

mediastino, através de western blotting e zimografia; 12) o papel de FASN na interação entre células de melanoma e proteínas da matriz extracelular, através de ensaios de adesão in vitro. (AU)



**Título:** Instituto de Investigação em Imunologia

**Pesquisador Responsável:** Jorge Elias Kalil Filho

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

**Valor Concedido:** R\$10.409.335,62

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$9.287.207,43

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2009 **Término:** 2/28/2015

**Resumo:** O Instituto de Investigação em Imunologia, III, um dos Institutos do Milênio criado em 2001, e proposto agora como Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia, atua em doenças autoimunes, imunodeficiências primárias e HIV/AIDS, leishmaniose, transplantes, câncer e alergias. Estas enfermidades se constituem em problemas de saúde que afetam, hoje, milhões de pessoas, em nosso País e no mundo. Além da relevância socioeconômica, estas doenças são também modelos biológicos importantes, na medida em que permitem avançar no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, possibilitando a intervenção terapêutica orientada pela patogenia. A Imunologia é o primeiro ramo da Medicina Molecular que desenvolveu e usou biofármacos. Aproximadamente 40 anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes são, atualmente, comercializados e, aproximadamente, outros 50 se encontram em ensaios clínicos para o tratamento de diferentes doenças. Apesar dos avanços consideráveis nos conhecimentos celular e molecular dos estados patológicos humanos, é ainda limitada a nossa compreensão das causas e dos mecanismos das doenças, assim como do tratamento mais adequado. Sabe-se, hoje, que várias doenças previamente tidas como de etiologia obscura, na verdade decorrem de disfunções imunológicas, quer por um exacerbado processo inflamatório, quer pela sua ausência. O progresso na imunoterapia e no diagnóstico de muitas doenças é prejudicado pela nossa incapacidade de delinear, de modo completo, as vias moleculares complexas. Acreditamos que uma abordagem global e integrada que inclua ferramentas clínicas, moleculares, informáticas e epidemiológicas seja necessária para encontrar novas soluções para essas questões. As recentes falhas no desenvolvimento de novas vacinas indicam que precisamos de um conhecimento integrado e mais abrangente para abordar de forma inovadora a questão da vacinação. O mesmo se aplica ao tratamento do câncer, à imunoterapia para o transplante, doenças infecciosas, autoimunes e alergias. A ineficiência da ciência contemporânea para compreender sistemas biológicos complexos, com múltiplas interações paralelas, tem limitado o progresso na tradução dos ganhos da ciência básica para melhoria da saúde. Na segunda fase do III (2005-2008) formamos 76 mestres, 66 doutores, treinamos 35 pós-doutores; realizamos 2 ensaios clínicos e entramos com 3 pedidos de patente no exterior. A produção científica dos 33 pesquisadores membros do III no período de 2005-2007 representou 23% (435/1917) da publicação indexada em imunologia no Brasil no mesmo período (dados Lattes e Scimago, [www.scimagojr.com](http://www.scimagojr.com)). Estes dados mostram que a sólida base de ciência produzida no III tem sido e continuará sendo fundamental para a alimentação do

processo de novas descobertas com potencial aplicação. O III se propõe a desenvolver pesquisa de tradução visando testar, em seres humanos, estratégias imunoterapêuticas inovadoras desenvolvidas através da experimentação. Nas duas etapas anteriores, foram recrutados e treinados recursos humanos e criadas instalações para o desenvolvimento de rotas tecnológicas que nos permitiram mover do reconhecimento da doença para a descoberta de mecanismos patogênicos, passando para o desenho de biofármacos baseados nestes mecanismos, para a experimentação em modelos animais, criando um portfólio de produtos imunoterapêuticos. Nesta nova etapa, continuaremos a pesquisa de tradução nas diversas áreas e atuaremos decisivamente na produção e teste clínico de nosso portfólio. Assim, viabilizaremos instalação física, equipamentos e treinamento de pessoal para operar as plantas piloto em condições de boas práticas de manufatura necessárias e realizaremos ensaios clínicos de fase I/II. Usando essa rota tecnológica, cientistas, biotecnólogos e médicos do III continuarão trabalhando em rede no desenvolvimento de soluções baseadas na imunologia para responder questões comuns às doenças que afetam milhões de brasileiros e que representam um ônus social e econômico. As áreas temáticas do III, na presente proposta, contemplam os mais importantes tópicos em imunologia médica. Em autoimunidade, vamos avançar o projeto da vacina candidata contra o *S. pyogenes* e a febre reumática, realizando os primeiros estudos clínicos fase I e II com o produto, e também a imunomodulação na doença de Crohn. Vários estudos estão planejados visando a melhor compreensão da patogênese da infecção pelo HIV e o desenvolvimento da AIDS, assim como para estudar meios de auxiliar no tratamento, com ferramentas que atuam no sistema imune. Também propomos realizar o primeiro estudo clínico fase I com vacina profilática candidata contra o HIV, concebida por pesquisadores brasileiros já patenteada; além de estudos em primatas. Em imunodeficiências primárias ampliaremos o estudo genético dos pacientes melhorando o diagnóstico, além de testarmos um novo adjuvante terapêutico em imunodeficiência comum variável. Realizaremos dois estudos com novas abordagens para prevenção e tratamento da leishmaniose visceral. Em transplantes, estudaremos diversos mecanismos imunorreguladores envolvidos na resposta ao aloenxerto, em humanos e em modelos murinos, que podem ser alvos de intervenção terapêutica. Também temos a perspectiva de utilizar dois imunobiológicos criados e produzidos pelo III para imunorregulação no transplante. Em câncer, teremos dois estudos importantes com imunoterápicos em diversos tipos de tumores e, em alergias, estudaremos novos alérgenos de importância no Brasil, o potencial diagnóstico e terapêutico de alérgenos recombinantes, e a patogenia molecular da asma grave. Aliado à pesquisa de tradução, compartilhamos também os diferentes saberes dos integrantes desta rede para a formação e ensino de alunos, técnicos e pesquisadores dentro do nosso instituto. Para potencializar o trabalho em rede e o treinamento de pessoal, desenvolvemos, ao longo desses anos de existência do III, diversas plataformas que possibilitam o funcionamento matricial com as diferentes linhas de pesquisa temáticas. Na presente proposta contamos com 7 plataformas: 1. Imunogenômica; 2. Proteômica; 3. Epidemiologia e ensaios clínicos; 4. Produção de imunobiológicos; 5. Bioinformática; 6. Qualidade; e 7. Ensino e interação com a sociedade... (AU)



**Título:** Instituto Nacional de Oncogenômica

**Pesquisador Responsável:** Luiz Paulo Kowalski

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

**Valor Concedido:** R\$12.205.291,55

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$11.553.125,05

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2009

**Término:** 2/28/2015

**Resumo:** A missão do Instituto Nacional de Oncogenômica (INOG) é prevenir e tratar o câncer por meio da aplicação de conceitos e tecnologias inovadoras. O principal objetivo é tornar o INOG o melhor centro integrado de pesquisa, tratamento e ensino oncológico da América Latina. Para tanto, pretende-se ampliar o entendimento dos cânceres mais frequentes em nossa população, tais como, próstata, mama e colorretal. As etapas deste estudo compreendem: (1) investigar as alterações germinativas no DNA (número de cópias de sequências de DNA) no câncer familiar, como um modelo de menor complexidade e heterogeneidade do que os tumores; (2) estender estes achados pela metodologia de sequenciamento em larga-escala em tumores familiares e esporádicos; (3) avaliar perfis de expressão intrônicos e exônicos nestes tumores; (4) testar novas abordagens para melhorar os métodos de imagem dos tumores; (5) identificar marcadores de resposta a quimioterapia neoadjuvante; e (6) avaliar o potencial da proteína F8 como um agente cicatrizante. O último editorial da Nature (Nature 455,138,11 de setembro, 2008) enfatiza a eficiência e a necessidade de abordagens mais compreensivas do que aquelas apresentadas em estudos prévios de genômica do câncer, incluindo as análises de sequências genéticas simultâneas, as variações no número de cópias, os microarranjos de expressão e outras formas de análise dos dados. O editorial refere-se ao novo poder estatístico de três estudos publicados na semana anterior. Em conjunto, os resultados destes estudos mostraram que um único gene mutado não é a alteração principal em qualquer um dos tumores investigados, mas as análises baseadas no Genome Atlas revelaram um número bastante limitado de vias envolvidas (12 em cânceres pancreáticos e apenas 3 em glioblastomas). Assim, agentes terapêuticos que atuam nestas vias podem ser mais eficazes quando comparados com aqueles que atuam em apenas um dos componentes da via. O editorial também ressalta que as agências financiadoras precisam investir em um maior número de estudos em vários tipos de câncer. Considerando que o câncer é uma doença complexa, uma única definição não é suficiente, necessitando, portanto de um compromisso em longo prazo e análise de uma grande quantidade de dados para caracterizá-lo adequadamente. (AU)



**Título:** Instituto de Ciência e Tecnologia para o Estudo das Doenças Associadas ao Papilomavírus

**Pesquisador Responsável:** Luisa Lina Villa

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

**Valor Concedido:** R\$13.234.760,54

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$11.886.598,47

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2009 **Término:** 6/30/2017

**Resumo:** O papilomavirus humano (HPV) é responsável pela doença sexualmente transmitida mais comum no mundo, infectando as mucosas anogenital e laringofaríngea e a pele causando lesões neoplásicas malignas e benignas. Calcula-se que pelo menos 50% das pessoas sexualmente ativas estão infetados com pelo menos um tipo de HPV. Os HPVs causam cerca de 250.000 mortes por ano de câncer cervical, mais frequentemente em países em desenvolvimento. Por ser um problema de saúde pública e apresentar alta incidência de lesões cosméticas e funcionais, as papiloviroses humanas devem fazer parte da estratégia de saúde de qualquer país. Estima-se, no Brasil, o aparecimento de 700 mil novos casos de HPV por ano, o que justifica o posto de líder mundial na incidência da doença sexualmente transmissível (DST) mais comum no mundo. Os custos anuais para o screening (Papanicolau) nos EUA, atingem 5 bilhões de dólares. Estes fatos fazem trazer à tona a necessidade de criação de um Instituto dedicado aos estudos desta afecção. Pela chamada 15/2008 do CNPq o MCT solicita que os interessados encaminhem projetos de formação ou consolidação de Institutos de Ciência e Tecnologia com organização temática. Este instituto deverá ter o pesquisador-coordenador com status de bolsista de produtividade 1A ou 1B do CNPq ou perfil equivalente; o tema a ser abordado deve ter impacto e relevância social e estratégica; as Instituições associadas ao Instituto deverão ter experiência clínica e em pesquisa no tema; o Instituto deverá ter capacidade de formação de técnicos, formar profissionais de nível superior por meio de cursos de especialização, aperfeiçoamento e pós-graduação stricto-sensu; ter trânsito facilitado para captação das angustias e necessidades da sociedade e divulgação e transferência das soluções encontradas para os mesmos; também deverá ter capacidade para estabelecer relacionamento com empresas privadas com a finalidade de gerar inovações e patentes e capacidade de liderança e centralização de ações interdisciplinares. Com este objetivo em mente delineamos um projeto com a temática HPV como doença e procuramos elaborar uma grade organizacional que contemplasse as necessidades do edital e que favorecesse a continuidade de pesquisa de médio e longo prazo em assuntos relacionados ao tema, propiciando futuras solicitações de fomento em projetos com a mesma temática. No projeto ora sumarizado entendemos que a instituição idealizada poderá oferecer: Formação de recursos humanos: no nível médio com Estágios Técnicos em saúde com convênio de relacionamento com o CIEE (a ser formalizado), para receber estudantes em estágios empresa-escola; na Graduação com ligas estudantis (já elaborada e definida no curso de graduação de Medicina, Fonoaudiologia e Enfermagem da

Santa Casa de São Paulo, pronta para ser iniciada), com projetos de Iniciação científica (foi estabelecida cota de PIBIC para trabalhos dedicados ao estudo do HPV na Graduação da Santa Casa de SP), com curso de extensão de curta duração em HPV (com planejamento e ementas já definidas na Santa Casa de SP); na Pós-graduação sensu-lato foi elaborado um curso de longa duração (400hs) com o tema HPV de cunho multidisciplinar e multiprofissional junto a Santa Casa de SP, e que deverá dar formação teórico-prática desde a Biologia viral até a prevenção, tratamento e desenvolvimento de novas drogas; na Pós-graduação sensu-stricto onde foram abertas linhas de pesquisa sobre a Biologia viral do HPV e HPV como doença (Prevenção e Tratamento). Transferência de conhecimento para a sociedade: A Santa Casa tem capacidade de estabelecer uma comunicação de dupla-via através de projetos comunitários já amplamente estabelecidos, são eles: EducaSão Miguel (projeto social que visa o treinamento de agentes de saúde e conscientização da população); Expedições (projeto social que oferece assistência médica global associada a orientação populacional em tópicos específicos às comunidades carentes); Gravidez na adolescência (que dá assistência global às adolescentes grávidas da região central da cidade de SP) e o Rede Santas-Casas (que visa o treinamento à distância de profissionais de Saúde das 375 Santas-Casas do Estado). Centralização e gerenciamento de pesquisas e projetos: Através de um sistema informatizado on-line de submissão e seguimento de trabalhos científicos, que pode dar suporte desde o início do planejamento, até a confecção de orçamentos, captação de recursos, submissão ao CEP, alimentação de dados à distância, elaboração do texto final, tradução até a submissão em periódicos científicos. Produção da pesquisa: Deverá ser alinhavada em torno da possibilidade de se estabelecer um banco de dados conjunto e compartilhável de informações epidemiológicas e clínicas e de um conjunto de espécimes obtidos de pacientes infectados e em situação de risco. A expectativa é a de que se construam dúvidas relacionadas ao HPV como produtor de doença, com um enfoque global para o Instituto, assim como também dúvidas particulares, de cada um dos associados. Estas dúvidas poderão ser trabalhadas individualmente, ou poderão ser estabelecidos grupos sinérgicos de ação em pontos comuns para confecção de projetos temáticos. A diversidade de experiências com que o grupo é composto, havendo desde instituições e pesquisadores se dedicando a trabalhos de cunho prático e assistencial, passando por atividades de formação acadêmica, chegando na pesquisa básica de ponta, favorecerá fortemente este processo. Deste modo, esta parceria será capaz de solucionar todas as principais solicitações desta chamada, a saber: Densidade e experiência em pesquisa básica; Status científico e de pesquisa; Capacidade de transferência dos conhecimentos para a sociedade civil e fomento à inovação e patentes no tema. Como contrapartida institucional de um projeto desta magnitude a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo deverá oferecer: Sede visível; Facilidade para pesquisa clínica; Disponibilidade de Recursos Humanos como técnicos de laboratório, médicos, enfermeiros, assistentes sociais e técnicos administrativos; Disponibilização de atividades nos seus diversos laboratórios assistenciais e de pesquisa básica, rede de gerenciamento com dedicação exclusiva e comunicação on-line e setor administrativo de suporte. O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para o Estudo de Papilomavírus Humanos deverá atuar de maneira articulada em rede formada por muitas das principais instituições do país que atuam junto ao tema, a saber: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ICMSCSP), Instituto Ludwig para Estudo do Câncer, Hospital Emílio Ribas, Instituto Adolfo Lutz, Centro de Referência e Treinamento DST / AIDS, Fundação Tide Setubal, Instituto de Ciências Avançadas em Otorrinolaringologia (ICAO), Instituto de Pesquisa de Células-Tronco IPCTRON, Centro de Integração Empresa-Escola CIEE, Laboratório de Virologia UM 52 Divisão Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP, Laboratório de Patologia das moléstias infecciosas do Departamento de Patologia da FMUSP, Laboratório de

Biologia Molecular do Departamento de Patologia da FMUSP, Disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da UNIFESP, Centro de Saúde Escola Barra Funda, Instituto do Sono, CRASE (Centro de Reprodução Assistida para Situações Especiais). A verba conseguida com este projeto possibilitará a criação, na sede central, de laboratórios de virologia, biologia molecular e anatomia patológica de última geração para o tema em questão, permitirá acesso facilitado aos financiamentos nas diversas esferas para pesquisa de alta complexidade e de nível internacional; promoverá melhoria na qualidade de atendimento e de serviços oferecidos à sociedade relativos ao tema; permitirá a formação de profissionais altamente qualificados e geração de patentes, elaborará e executará campanhas de orientação destinadas ao público leigo. Além disso, será implementado um Ambulatório Multidisciplinar para o atendimento à comunidade acometida pelo HPV que contará com a participação das especialidades Ginecologia, Dermatologia, Otorrinolaringologia, Cirurgia cabeça e pescoço, Urologia e Proctologia e proverá um fluxo contínuo de informações e pacientes que deverá ser compartilhado por todos os agentes do Instituto, facilitando trabalhos clínicos com as mais diversas questões. O Instituto ainda deverá prover condições físicas de intercâmbio de experiências e comunicação em tempo real por cabeamento e telemedicina para favorecer o fluxo de decisões e implementar a geração de questões e soluções dos componentes do grupo. (AU)



**Título:** Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue

**Pesquisador Responsável:** Sara Teresinha Olalla Saad

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

**Valor Concedido:** R\$13.948.274,49

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$13.145.580,85

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2009

**Término:** 5/31/2015

**Resumo:** O presente projeto tem o objetivo de criar o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue. A missão deste instituto será: 1. Realizar e promover pesquisa de vanguarda e competitiva comparável aos melhores padrões internacionais na área do Sangue e Suas Doenças e do Sangue e Seus Produtos, servindo como referência de excelência nacional e contribuindo efetivamente para o desenvolvimento nacional nesta área estratégica para a saúde da população. As investigações englobam aspectos básicos com grande potencial de descobertas importantes para terapêutica ou ciência aplicada; 2. Promover a formação de cientistas de inserção internacional, além de especialistas e técnicos em todos os níveis na área do Sangue, e de técnicos especializados que atuem como referência regional, fortalecendo a rede de pesquisa e produção relacionada ao Sangue em todo o país; 3. Atuar de forma consistente na difusão do conhecimento científico na área do Sangue, com foco no ensino médio e na educação científica da população geral; 4. Atuar em sinergia com o setor produtivo empresarial e com o governo para que ideias com potencial produtivo completem o ciclo até o desenvolvimento de produtos comerciais ou iniciativas governamentais que se traduzam em benefícios efetivos para a sociedade. Para tal, os seguintes objetivos devem ser cumpridos: 1) caracterizar o papel de novos genes e seus produtos na fisiopatologia de doenças hematológicas. Estas vêm sendo identificadas, através de estudos prévios de rastreamento de mutações, projetos genoma brasileiros, técnicas de microarray e SAGE. I: os estudos serão feitos 'in vitro' em linhagens celulares e em amostras de pacientes e em modelos animais. 2) Caracterizar as alterações celulares principalmente aquelas relacionadas à adesão celular e ao metabolismo do óxido nítrico em pacientes com anemias hemolíticas hereditárias e adquiridas e em modelos animais. Além disso, estudar o mecanismo de silenciamento do gene da globina gama após o nascimento utilizando modelo animal de persistência hereditária de hemoglobina fetal produzido em nosso laboratório. 3) Caracterizar o papel de fatores da coagulação, fibrinólise e angiogênese na resposta inflamatória sistêmica da sepse e no contexto das febres hemorrágicas endêmicas no Brasil; caracterizar o papel de novos elementos (novos fatores de risco) na fisiopatogenia do tromboembolismo venoso, avaliando o possível significado prognóstico dos mesmos; caracterizar do ponto de vista epidemiológico e do ponto de vista molecular, os fatores de risco para desenvolvimento de inibidores em pacientes com hemofilia no Brasil. 4) Estabelecimento de uma plataforma para produção local de vetores virais lentivírus para uso em estudos

funcionais e estudos de terapia gênica 5) Estabelecimento de uma colônia de cães com hemofilia A no Brasil para uso pela instituição e parceiros no setor empresarial e acadêmico, essencial para estudo de terapia gênica e convencional 6) Detecção de anormalidades moleculares e celulares nas hemopatias benignas e malignas visando aperfeiçoar técnicas diagnósticas e detectar marcadores prognósticos. 7) Elaboração de novos protocolos de tratamento para doenças hematológicas e implantar terapia gênica com vetores virais e protocolo terapêutico utilizando vacinas com células dendríticas. 8) Criação de núcleo para terapia de suporte para pacientes onco-hematológicos, possibilitando quimioterapia mais agressiva. 9) Implementar novos protocolos de tratamento fisioterápico e odontológico para todos os pacientes hematológicos 10) Investigar polimorfismos em grupos sanguíneos, plaquetas e citocinas e relacioná-los com quadro clínico em reações transfusionais, aloimunização e doenças infecciosas como dengue e febre maculosa. 11) Avaliar as alterações de hemocomponentes celulares durante o período de estocagem e analisar o comportamento de diferentes meios de preservação. 12) Desenvolvimento de novas formas de transplante de células tronco de medula óssea, sangue de cordão e células mesenquimais, incluindo transplante haploidêntico. 13) Dar contribuição ativa e relevante para a formulação de políticas públicas na área do sangue e seus produtos e do sangue e suas doenças. (AU)



**Título:** Instituto Nacional de Neurociência Translacional

**Pesquisador Responsável:** Éspér Abrão Cavalheiro

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

**Valor Concedido:** R\$15.288.422,52

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$14.475.520,60

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2009

**Término:** 5/31/2015

**Resumo:** Produzir tratamentos novos e efetivos aliados à prevenção adequada das doenças deve ser o principal objetivo dos sistemas de saúde de uma nação. Este objetivo é mais facilmente estabelecido com a tradução efetiva dos achados das pesquisas biomédicas na prática clínica e nas tomadas de decisão na área da saúde. A pesquisa translacional tem sido reconhecida como a base deste progresso através de um processo contínuo que pode ser dividido em dois domínios. O primeiro envolve a aplicação das descobertas geradas pelas pesquisas nos laboratórios ao desenvolvimento dos estudos em seres humanos. Estas investigações translacionais pré-clínicas são frequentemente estabelecidas através do uso de modelos animais, culturas de tecidos, amostras de células humanas e animais ou através de sistemas experimentais tais como o estudo de moléculas biológicas, incluindo o DNA, RNA e as proteínas. O segundo domínio translacional reúne os resultados dos estudos básicos e os aplica na prática clínica, na tentativa de melhorar a saúde da população e facilitar a adoção das melhores práticas pela comunidade. Como reconhecido pelas principais revistas científicas e pelas grandes agências de fomento, a Neurociência é a área das Ciências biomédicas que cresce mais rapidamente nos países desenvolvidos. Essa observação também é válida para nosso país. De fato, a Neurociência ocupa posição de destaque nos congressos multidisciplinares, tem presença significativa nos periódicos de maior impacto como Nature e Science, atrai um grande contingente de jovens para a pesquisa científica, e frequenta a mídia e o interesse do público pela discussão das questões mais fundamentais da humanidade. A Neurociência brasileira tem se expandido notavelmente nos últimos 15 anos e hoje ocupa lugar relevante na produção internacional. Porém, e à diferença do que ocorre nos países desenvolvidos, o Brasil ainda não dispõe de uma rede nacional de pesquisa em Neurociência, necessária para aglutinar, de uma maneira formal, os esforços individuais dos principais pesquisadores inseridos nesta área. A formação de um instituto nos moldes aqui propostos se reveste de grande importância estratégica, pois somente através do trabalho conjunto destes grupos de pesquisa poderá surgir e se consolidar uma massa crítica necessária para produzir Ciência da mais alta qualidade e transferir de maneira eficaz, e através do Sistema Único de Saúde, os conhecimentos e as inovações gerados nos laboratórios de pesquisa para o setor empresarial e a sociedade em geral. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças neurológicas e neuropsiquiátricas constituem 15 a 20% do total de mortes globalmente. Por outro lado, e

devido ao curso crônico da maioria dessas doenças, o custo das mesmas estimado em DALY (Disability-Adjusted life Years) é o mais alto quando comparado a outros grupos de doenças (ex., HIV/AIDS, neoplasias, doenças cardíacas), representando aproximadamente 6,5% do custo total (Neurological Disorders, WHO, 2006). Esse quadro se torna ainda mais alarmante quando se leva em consideração a taxa de envelhecimento da população, o que, segundo a projeção da OMS, aumentará em 12% o custo das doenças neurológicas até 2030. Dentre as patologias neurológicas mais relevantes em termos populacionais estão as epilepsias, a doença de Alzheimer e outras demências, a doença cerebrovascular, os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), a doença de Parkinson e doenças do sistema motor, além das retinopatias e as doenças inflamatórias e infecciosas do SNC. A incidência das doenças do cérebro e das assim-chamadas doenças nervosas (Alzheimer, dependências, ansiedade, depressão, epilepsia, etc.) aumentam com a idade e acometem, aproximadamente, 40% da população dos Estados Unidos. O quadro fica ainda mais impactante se incluirmos nesse grupo os transtornos considerados psiquiátricos, tais como, a esquizofrenia, o transtorno obsessivo-compulsivo, o transtorno de personalidade anti-social, cujas bases neurobiológicas estão sendo progressivamente reconhecidas... (AU)



**Título:** Desequilíbrios genômicos submicroscópicos em quadros clínicos específicos de anomalias congênitas e deficiência mental

**Pesquisador Responsável:** Carla Rosenberg

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

**Valor Concedido:** R\$3.697.233,46

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.492.450,03

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 7/1/2009

**Término:** 6/30/2015

**Resumo:** Hibridação comparativa de genomas em microarray ou array-CGH (aCGH) é uma técnica que permite investigar perdas e ganhos de seqüências de DNA no genoma inteiro com resolução 2 ordens de magnitude maior do que a citogenética clássica. Introduzimos a técnica de aCGH em 2004 no IBUSP e, com o apoio do CEPID Centro de Estudos do Genoma Humano (CEGH), investigamos alterações submicroscópicas em cerca de 400 famílias com indivíduos afetados por deficiência mental e/ou anomalias congênitas, detectando alterações cromossômicas crípticas entre 17% a 30% dos pacientes, dependendo do critério clínico de seleção. Além do evidente benefício para cálculos de risco de recorrência e aconselhamento genético dessas famílias, 20 artigos que contribuem para o mapeamento de doenças específicas e descrição de novas síndromes resultaram desse trabalho, vários em colaboração com grupos internacionais. Os microarrays utilizados foram produzidos pela pesquisadora C. Rosenberg quando docente na Universidade de Leiden, Holanda, e doados à Universidade de São Paulo; tinham BACs como alvo de hibridação e resolução de cerca de 1 Mb. Os BAC-arrays, entretanto, estão sendo substituídos por oligoarrays, que têm resolução muito maior e menor custo. Pretendemos, assim, continuar nossa investigação, agora em grupos com fenótipos específicos (num total de 400 pacientes e 200 controles), utilizando uma plataforma comercial de alta resolução. Os Pesquisadores Principais e Colaboradores representam centros de referência para os quadros clínicos escolhidos para o estudo, com etiologia parcial ou totalmente desconhecida, especificamente: anomalias Mülllerianas, surdez, síndrome de Silver-Russel, deficiência mental de herança ligado ao X e câncer pediátrico associado a defeitos congênitos. Neste projeto, (a) temos colaboração internacional com o Dr. John Crolla, do National Genetics Reference Laboratory, Wessex, UK, que coordena um consórcio europeu de usuários de uma mesma plataforma de aCGH para diagnóstico de deficiência mental e anomalias congênitas; (b) Dr. Crolla e C. Rosenberg são parte de um consórcio internacional para padronização de aCGH em estudos clínicos, financiado pelo National Institute of Health (NIH, EUA) e coordenado pelo Dr. David Ledbetter, da Universidade de Atlanta; (c) C. Rosenberg é parte do consórcio internacional DECIPHER - Database of Chromosomal Imbalances and Phenotype in humans using Ensembl Resources (<http://www.sanger.ac.uk/PostGenomics/decipher>), banco de dados que compila e disponibiliza on line as alterações submicroscópicas detectadas em pacientes com fenótipos alterados. Esse projeto é uma colaboração entre o Instituto de Biociências da USP (IB-USP) e o

Hospital do Câncer AC Camargo. A coordenadora do projeto, atualmente pesquisadora do Hospital do Câncer AC Camargo, foi aprovada em setembro último em concurso público para a vaga de docente do IB-USP e aguarda contratação. Quando a contratação da USP ocorrer, a pesquisadora passará a ter vínculo empregatício com a USP e continuará como colaboradora do Hospital do Câncer AC Camargo, não afetando a execução do projeto. (AU)



**Título:** Biologia química: novos alvos moleculares naturais e sintéticos contra o câncer, estudos estruturais, avaliação biológica e modo de ação

**Pesquisador Responsável:** Ronaldo Aloise Pilli

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

**Valor Concedido:** R\$7.223.422,45

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$6.772.974,44

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 10/1/2009 Término: 3/31/2015

**Resumo:** O projeto visa à preparação e caracterização estrutural inequívoca de aproximadamente uma centena de produtos naturais e sintéticos pertencentes às classes das delta-lactonas e delta-lactamas (alfa, beta-insaturadas, em sua maioria), diterpenos butenolídicos, 1,4-quinonas da classe das caulibugulonas e ésteres  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metilênicos e avaliação: i) da atividade citotóxica desses compostos contra nove linhagens de células tumorais (pulmão/NCI-H460; mama/MCF-7; ovário/OVCAR-3; ovário resistente/NCI-ADR/Res; cólon/HT-29; próstata (PC-3; melanoma/UACC-62; renal/786-0 e leucemia/K-562); ii) da atividade inibidora de tirosina fosfatases (CD45, SHP2, LMWPTP, CDC25 e PTP1B) e de proteínas serina/treonina fosfatases (PPI, PP2A e PP2B) e iii) do efeito desses compostos sobre a interação da Hsp70 e Hsp90 humana com suas co-chaperonas e proteínas clientes e sobre sua atividade ATPásica. A proposta de trabalho apóia-se em resultados preliminares obtidos com alguns dos representantes das famílias de compostos a serem sintetizados e tem como finalidade mapear as características estruturais necessárias para a expressão das atividades biológicas a serem estudadas visando propor mecanismos de ação, desenho e avaliação biológica de novas substâncias ao longo do desenvolvimento do presente projeto. Para tal a equipe de trabalho reúne pesquisadores com sólida experiência nas áreas de Química Orgânica Sintética, determinação estrutural por difração de raios X e avaliação farmacológica e de atividade enzimática, e mais de uma dezena de estudantes, que irão colocar suas respectivas competências para identificar possíveis estruturas líderes e elucidar seus modos de ação, visando o refinamento das estruturas com atividades biológicas mais promissoras para posterior estudo in vivo. (AU)



**Título:** O carcinoma de pênis: estudo de um problema brasileiro abordando da morfologia aos mecanismos moleculares

**Pesquisador Responsável:** José Vassallo

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

**Valor Concedido:** R\$5.241.027,41

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.888.424,44

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 10/1/2009                      **Término:** 9/30/2014

**Resumo:** O carcinoma de pênis (CaPe) é um dos problemas importantes de saúde pública no Brasil, especialmente no norte/nordeste do país. O CaPe é uma doença locorregional, na qual a sobrevida em 5 anos cai dramaticamente em pacientes com metástases linfonodais. Os fatores etiológicos incluem má higiene genital e fimose, infecção viral, radiação ultravioleta, fumo, balanite xerótica obliterante e líquen crônico. Embora seja uma doença de diagnóstico relativamente fácil, os pacientes continuam procurando atendimento médico em estádios avançados, com linfonodos comprometidos e, portanto, com prognóstico desfavorável. O conhecimento científico neste tumor é ainda restrito, especialmente no que tange aos seus aspectos moleculares. O presente projeto é constituído por um conjunto de abordagens que incluem desde aspectos morfológicos até a avaliação dos mecanismos da etiopatogenia molecular. Pretendemos abordar a validação da classificação da O.M.S. e estabelecer padrões de comportamento prognóstico das variantes do carcinoma epidermóide usual e dos nomogramas atualmente propostos. Um segundo grupo de projetos aborda a expressão imunoistoquímica de diversos marcadores, tentando estabelecer fatores preditivos de metástases linfonodais. Finalmente, a etiopatogenia molecular será objeto de estudo por técnicas de expressão gênica, avaliação do número de cópias cromossômicas e por buscas de mutações e hipermetilação de genes específicos. Esperamos dar uma significativa contribuição para o entendimento desta doença devastadora que acomete homens brasileiros desprovidos dos recursos mais básicos e onde a lacuna do conhecimento é a maior na oncologia atual. (AU)



**Título:** Instituto Nacional de Obesidade e Diabetes

**Pesquisador Responsável:** Mario Jose Abdalla Saad

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

**Valor Concedido:** R\$10.085.272,66

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$8.229.580,85

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 11/1/2009

**Término:** 12/31/2016

**Resumo:** A obesidade é prevalente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, e agora acomete crianças em várias regiões do planeta, inclusive no Brasil. Tal padrão epidêmico reflete mudanças comportamentais que incluem redução da atividade física, maior consumo de dietas ricas em gordura e em alimentos caloricamente mais densos. Entretanto, muitos indivíduos se tornam obesos por uma predisposição genética para ganhar peso rapidamente, quando expostos a ambientes desfavoráveis. O aumento da prevalência da obesidade teve como consequência o aumento paralelo da prevalência de uma série de doenças metabólicas e cardiovasculares tais como diabetes mellitus, hipertensão arterial e cardiopatia isquêmica. Os mecanismos fisiopatológicos que ligam tais doenças são pouco conhecidos e isso contribui para a carência de métodos terapêuticos e profiláticos eficazes. Assim, com a importância epidemiológica que a obesidade e o diabetes atingiram no Brasil, e contando com um grupo altamente qualificado de pesquisadores, com ampla distribuição geográfica no país, apresentamos uma proposta de um Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para a geração e disseminação do conhecimento nas áreas de obesidade e diabetes. O programa do instituto prevê a aproximação de linhas de pesquisa e de pesquisadores dos seguintes locais: UNICAMP: Instituto de Biologia e Faculdade de Ciências Médicas, USP: Instituto de Ciências Biomédicas e Faculdade de Saúde Pública, UNIFESP; Departamento de Medicina, UFPR: Departamento de Clínica Médica, UEM: Departamento de Farmácia, UEFS: Departamento de Saúde, UFC: Departamento de Clínica Médica, UFMT: Departamento de Nutrição. O instituto terá quatro grandes missões: 1) pesquisa; 2) formação de recursos humanos; 3) transferência de conhecimentos para a sociedade e 4a) transferência de conhecimento para o governo com participação ativa nas políticas públicas voltadas à obesidade e ao diabetes; 4b) transferência de conhecimento ao setor empresarial ou ao governo na forma de patentes com objetivos diagnósticos e terapêuticos. O programa de pesquisa do instituto terá um componente clínico e um básico. Os estudos clínicos envolverão: a) estudos genéticos em populações brasileiras com obesidade ou diabetes; b) estudos fisiopatológicos em obesos e diabéticos e c) comparação de diferentes formas de tratamento cirúrgico de obesidade e diabetes. Os estudos básicos, em modelos animais e em cultura de células, incluirão: a) mecanismos de controle da ingestão alimentar e gasto energético; b) mecanismos moleculares de resistência à insulina; c) regulação e mecanismos moleculares de alteração na secreção de insulina, e d) mecanismos envolvidos nas complicações da obesidade

e do diabetes. Este programa de pesquisa representará integrações entre os centros que compõem o instituto, e entre as linhas de pesquisa dos diversos centros, que permitirão estudos em diferentes direções de integração: dos pacientes para a bancada, estudo caso-controle para fisiopatológico e da bancada para os pacientes. Assim, pretende-se investigar SNPs em obesos e em diabéticos em diferentes centros, e posteriormente investigar em pacientes e controles, como estas alterações modulam a secreção e ação insulínica (do estudo-caso controle para mecanismos fisiopatológicos) e também em cultura de células e em modelos animais os mecanismos moleculares pelos quais estas alterações podem predispor ou contribuir para a obesidade e (ou) para o diabetes (do paciente para a bancada); 2) utilizar mecanismos moleculares de resistência à insulina já descritos, e outros ainda sendo descritos, em tecidos de modelos animais, e investigá-los em tecidos humanos de pacientes obesos ou diabéticos (exemplo de pesquisa da bancada para o paciente) prevê-se a criação de quatro grandes núcleos, para a centralização e otimização dos equipamentos, e facilitação das interações: 1- núcleo de metabolômica e proteômica; 2- núcleo de metabolismo energético em animais; 3- núcleo de imuno-metabolismo; e 4- núcleo de genômica... (AU)



**Título:** Respostas celulares a lesões no genoma

**Pesquisador Responsável:** Carlos Frederico Martins Menck

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

**Valor Concedido:** R\$4.893.974,67

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.615.624,54

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 11/1/2009

**Término:** 10/31/2014

**Resumo:** O material genético celular está constantemente sujeito a agressões, gerando lesões na molécula de DNA. Estas afetam diretamente a replicação do DNA e transcrição do RNA, desencadeando respostas que interferem em vários processos metabólicos, inclusive ciclo celular. Para as células, lesões não removidas no DNA podem resultar em mutagênese ou morte celular e, para organismos multicelulares, as consequências são carcinogênese e envelhecimento. Este projeto busca estudar as respostas celulares após a indução de lesões no genoma, visando compreender os processos genéticos envolvidos na remoção (reparo de DNA), ou na tolerância aos danos. Empregamos vários modelos biológicos para esse estudo, eucariontes e procariontes, graças ao alto grau de conservação evolutiva dessas respostas, e que, por outro lado, nos dá uma visão abrangente do tema. Um dos agentes genotóxicos mais conhecidos é a luz ultravioleta (UV), e um dos nossos objetivos visa analisar os efeitos da luz solar (e seus componentes UV) na molécula de DNA. Esta abordagem tem implicações ambientais, pois deve gerar dados de perfis das diferentes lesões, e suas consequências biológicas (inativação plasmidial e mutagênese), provocadas pela exposição direta a luz solar em vários locais do globo. Os efeitos genotóxicos de luz UV também estão sendo investigados em células humanas, proficientes e deficientes em processos de reparo de DNA. Através do emprego de vetores adenovirais portadores de genes de fotolases, pretendemos identificar a importância biológica de fotoprodutos e lesões oxidativas em células irradiadas com luz UVA. Por outro lado, estamos investigando também em fibroblastos humanos primários sincronizados, como são suas respostas de ciclo celular após irradiação com luz UVB, e a relação destas com a indução de eventos como autofagia e morte celular, incluindo apoptose. Também pretendemos investigar o efeito dessas lesões na indução de respostas ao nível de miRNA e no metabolismo de RNA interferência. Outros agentes genotóxicos, principalmente quimioterápicos normalmente empregados no tratamento de tumor, serão investigados quanto aos mecanismos celulares de resistência. Para isso, além de células deficientes em vários processos de reparo de DNA, disponíveis no laboratório, serão desenvolvidos sistemas de RNA interferência (siRNA e shRNA expressos em vetores lentivirais) para provocar silenciamento específico de genes relacionados ao processamento de lesões no genoma. Esses dados poderão auxiliar não só na compreensão das respostas a esses agentes, como também poderão identificar alvos gênicos para combater células tumorais. As respostas de células vegetais a lesões no genoma também serão exploradas. Nesse modelo estamos investigando a expressão

e o papel de genes clássicos de reparo de DNA, como ortólogos ao gene *xpb*, e genes recentemente relacionados a respostas a lesões, como *thi1*. Propomos também investigar especificamente a expressão e função de ortólogos vegetais (cana de açúcar) dos genes *MutM* e *Arp*, que participam da via de reparo excisão de bases. Em procariontes, pretendemos concluir estudos de genômica funcional na bactéria *Caulobacter crescentus*, na qual identificamos mais de 100 genes que, quando mutados, afetam mutagênese e a resistência dessas bactérias ao tratamento com agentes genotóxicos. Devemos centrar nossos estudos em genes diretamente relacionados a metabolismo de DNA (reparo excisão de nucleotídeos) e em relacionados à transdução de sinal (sobretudo quinases participantes sistemas de dois componentes). Estes estudos serão principalmente voltados a efeitos de lesões no genoma no ciclo celular, pouco conhecidos para bactérias. Finalmente, pretendemos continuar estudos com abordagens *in silico* para investigar a dinâmica de evolução de genomas bacterianos seja pela identificação de assinaturas proteicas (INDELS) em genes de metabolismo de DNA altamente conservados (INDELS), seja pela busca de genes com transferência lateral. (AU)



**Título:** Aspectos genéticos e epigenéticos na carcinogênese gástrica

**Pesquisador Responsável:** Marília de Arruda Cardoso Smith

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

**Valor Concedido:** R\$1.717.648,12

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.618.371,01

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 12/1/2009 Término: 8/31/2015

**Resumo:** O câncer gástrico é o quarto tipo de câncer mais comum e a segunda maior causa de morte por câncer no mundo. Atualmente, o Brasil situa-se em quarto lugar quanto à maior prevalência na América Latina. Alterações nos padrões de metilação ou no remodelamento da cromatina têm sido observadas em processos carcinogênicos por regularem a expressão gênica. Além disso, alterações citogenéticas têm sido observadas em vários tipos tumorais, incluindo o câncer gástrico. A investigação desses mecanismos genéticos e epigenéticos poderá auxiliar na determinação mais precisa do diagnóstico, do prognóstico e no estabelecimento de uma conduta terapêutica. No presente estudo, inicialmente serão selecionados genes/proteínas diferencialmente expressos por microarray e por ferramentas de proteômica, em duas linhagens celulares gástricas após tratamento com agentes desmetilante e desacetilante para a identificação de genes controlados por metilação de DNA e/ou metilação e acetilação de histonas. Esses genes terão sua expressão avaliada em 50 amostras de tecido gástrico normal e 50 de tumoral por qRT-PCR. Serão clonadas e sequenciadas as regiões promotoras dos genes selecionados por microarray. Genes com expressão diferencial serão avaliados quanto ao padrão de metilação nos promotores gênicos por MS-HRM e/ou padrão de metilação e acetilação de histona H3K9 por CHIP. Também serão avaliados os padrões de metilação e de acetilação de histonas associadas a genes relacionados ao câncer e previamente estudados em nosso laboratório. Paralelamente, será avaliada a expressão de genes envolvidos nas maquinarias de metilação de DNA e de histonas e da acetilação de histonas. A expressão gênica e as modificações epigenéticas serão associadas a sexo, idade, localização, presença de *H. pylori*, e extensão do tumor, tipo histopatológico e presença de metástase em linfonodo e à distância. Outra abordagem importante utilizada no projeto será a análise de CGH nas linhagens para identificação de alterações citogenéticas. O projeto irá gerar novas e incrementais informações biológicas, como biomarcadores, que possibilitarão melhor compreensão etio e fisiopatológica dessa neoplasia, com potencial aplicação na prática médica. (AU)



**Título:** Expressão gênica de fibroblastos associados a carcinomas de mama classificados em subtipos de acordo com receptores de estrógeno e progesterona e C-ERBB2

**Pesquisador Responsável:** Maria Mitzi Brentani

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

**Valor Concedido:** R\$4.011.235,89

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.627.196,84

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 12/1/2009 Término: 11/30/2013

**Resumo:** Câncer de mama é uma doença heterogênea que compreende vários tipos fenotipicamente distintos, mas que atualmente se classificam em 3 subtipos principais baseando-se na expressão gênica: luminal (ER+PR+erbB2-), Her 2/neu+, e basal (ER-PR-erbB2-, citoqueratina 5/6). Esta heterogeneidade biológica tem implicações para o tratamento e prognóstico. Evidências crescentes demonstraram que células estromais são modificadoras da iniciação e progressão tumorais e acrescentaram mais um fator a esta complexidade derivado dos efeitos induzidos pelas interações heterotípicas entre epitélio e estroma. Uma pergunta fundamental ainda não analisada é: quais são as mudanças ocorridas nestes fibroblastos que acompanham a perda da sensibilidade hormonal. A proposta do projeto 1 é isolar fibroblastos associados a tumores luminais ou basais e fibroblastos normais pela metodologia da captura por microdissecção a laser e utilizar metodologias de sequenciamento em grande escala, para identificar genes diferencialmente expressos. O subprojeto 2 pretende identificar nos fibroblastos definidos no projeto 1, assinaturas de microRNAs, uma vez que estes exercem um papel crítico em diversos processos biológicos funcionando como reguladores. No subprojeto 3 pretendemos verificar o efeito do tratamento com vitamina D sobre a proliferação de fibroblastos normais ou associados ao tumor de mama obtidos por cultura primária e as modificações do perfil gênico induzidas por vitamina D nos fibroblastos normais pareados. No subprojeto 4 pretendemos determinar a influência de fibroblastos obtidos de tumor primário e de linfonodo comprometido na expressão das células de câncer de mama e avaliar genes selecionados em amostras de câncer de mama e respectivos linfonodos. (AU)



**Título:** Neuroimunomodulação: fármacos, estresse e citocinas nas relações entre os sistemas nervoso, endócrino e imune

**Pesquisador Responsável:** João Palermo Neto

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

**Valor Concedido:** R\$3.204.795,59

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.074.464,50

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 2/1/2010                      **Término:** 1/31/2015

**Resumo:** Está atualmente bem estabelecido o papel desempenhado pelas citocinas na intermediação das relações entre os sistemas neuroendócrino e imune e a natureza bidirecional destas relações. A existência de receptores comuns para neurotransmissores e citocinas em células imunes e nervosas e a presença de neurotransmissores e hormônios em órgãos linfóides embasam essas interações. Citocinas tem sido associadas a alterações comportamentais como, distúrbios do sono, apetite, cognição, humor, fadiga, motivação, vida sexual, depressão e, por certo, a enfermidades como câncer, infecções e doenças cardiovasculares. Ao longo dos últimos 10 anos, temos analisado as relações entre estresse/ansiedade, atividade imune inata e a susceptibilidade dos organismos às doenças; temos, também, analisado os efeitos sobre o sistema imune de psicofármacos e as alterações comportamentais induzidos por processos infecciosos ou imunológicos. Cerca de 60 trabalhos científicos foram publicados por nosso grupo nos últimos 10 anos, 32 nos últimos 04 anos. O presente projeto temático pretende dar continuidade a essa linha de pesquisa apoiada pela FAPESP (Processos n° 99/04228-7 e, 04/14128-0). Desta feita, pretende-se avaliar através de 49 projetos de pesquisa objetos de trabalhos de iniciação científica, mestrado, doutorado ou pós-doutorado: os efeitos do estresse, de mediadores do SNA, de fármacos e da melatonina pineal e periférica sobre parâmetros imune-inflamatórios e as alterações comportamentais induzidas imunologicamente, por citocinas ou pelo LPS. (AU)



**Título:** Estudos da resistência à apoptose no câncer, modelo cabeça/pescoço: vias de sinalização com ênfase na PIP3-AKT/SET, estresse oxidativo, mitocôndria e correlações

**Pesquisador Responsável:** Carlos Curti

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

**Valor Concedido:** R\$2.071.466,44

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.969.350,49

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 3/1/2010 Término: 5/31/2014

**Resumo:** Células tumorais, em particular de cabeça/pescoço (HNSCC), apresentam como importante característica a resistência em sofrer apoptose, o que se reflete não somente na agressividade do câncer, como também na ineficácia dos tratamentos contra a doença. O presente projeto temático propõe investigar os mecanismos de resistência de vias de sinalização de apoptose em células HN13 (carcinoma de cavidade oral) comparativamente a células HEK293T (embrionárias renal, como controle não tumoral), mediante processo induzido por tert-butil hidroperóxido e estaurosporina. Métodos bioquímicos e moleculares, envolvendo abordagens nas áreas de câncer, mitocôndria, estresse oxidativo e morte celular, serão empregados nas seguintes avaliações: i) ativação da Akt via fosforilação e sua inativação por PP2A via desfosforilação inibida por SET; ii) convergência da fosforilação da Akt para os mecanismos mitocondriais que modulam a apoptose; iii) envolvimento de espécies reativas de oxigênio (EROs); (iv) identificação de alvos estratégicos de regulação de vias de sinalização envolvendo estresse oxidativo/defesa antioxidante, mitocôndria, apoptose, e câncer pathway finder, a serem selecionados a partir de análises utilizando os sistemas de PCR Arrays Real time associadas a técnicas de RNAi/knockdown e expressão ectópica de proteína. Os estudos de apoptose incluem viabilidade celular, exposição da fosfatidilserina, fragmentação de DNA, ativação de caspases 9, 8 e 3, além de geração/acúmulo de EROs, níveis de glutatona oxidada/reduzida e atividade da superóxido dismutase. Os estudos mitocondriais incluem expressão das proteínas Bax e Bcl-2 oligomerização de Bak com Bax ou com Bcl-2/Bcl-XL e suas interações com a mitocôndria, liberação de fatores apoptogênicos a partir da organela (citocromo c e AIF), potencial de membrana e transição de permeabilidade mitocondrial, níveis de ATP e interação da hexoquinase-II com a mitocôndria. (AU)



**Título:** Proteínas de origem vegetal com seletividade para inibição de enzimas de mamíferos e seu papel como agente anti-inflamatório, antitrombótico, antidiabético e antitumoral

**Pesquisador Responsável:** Maria Luiza Vilela Oliva

**Vínculo Institucional:** Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Instituto Nacional de Farmacologia (INFAR)

**Valor Concedido:** R\$8.554.733,64

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$7.859.599,54

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 3/1/2010 Término: 2/29/2016

**Resumo:** Proteínas obtidas de sementes de plantas brasileiras com função inibitória sobre diferentes classes de enzimas proteolíticas, sobre os fatores da coagulação e da fibrinólise, bem como sobre a agregação plaquetária foram caracterizadas. Esses inibidores com ação sobre os fatores de coagulação e antagonistas da ativação de plaquetas poderiam servir, portanto de modelo no desenho de drogas antitrombóticas. Outros inibem a apoptose e a adesão de células tumorais à matriz extracelular, sugerindo assim um forte potencial como agentes antimetastáticos e preventivos dos fenômenos isquemia e reperfusão, outros ainda apresentam ação hipoglicemiante. Diferenças estruturais importantes entre os inibidores sugerem mudanças significativas na especificidade e mecanismo de ação, que esse estudo propõe esclarecer, podendo trazer conhecimentos sobre a fisiopatologia dessas doenças. Compostos de baixa massa molecular, derivados desses inibidores poderão, eventualmente, atuar como instrumento no uso diagnóstico ou terapêutico. (AU)



**Título:** Células dendríticas: elementos integrados do sistema imune - enfoque aplicado

**Pesquisador Responsável:** Jose Alexandre Marzagão Barbutto

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

**Valor Concedido:** R\$3.622.808,67

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.434.125,33

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 6/1/2010                      **Término:** 5/31/2015

**Resumo:** As células dendríticas (DCs) constituem elementos-chave na definição das consequências do encontro do organismo com qualquer antígeno. Dependendo da maneira pela qual estas células interagem com os linfócitos T, os padrões de resposta do sistema são definidos, podendo variar desde a tolerância até a eliminação do antígeno ou o estabelecimento de estados imunopatológicos. Nosso laboratório tem se dedicado ao estudo das DCs e constatado diversos comportamentos intrigantes destas células, principalmente em pacientes com câncer. Frente a isto, o presente projeto pretende dar prosseguimento a estudos das células dendríticas humanas, buscando contribuir para a compreensão de seu papel na fisiologia do sistema imune, na saúde e na doença, e dos mecanismos celulares e moleculares pelos quais elas o fazem. Isto será buscado pelo desenvolvimento, inicialmente, de nove subprojetos: dois que investigam as DCs em suas funções fisiológicas, sem interferência de condições patológicas; outros três que investigam o comportamento das DCs em situações de estresse causado pelo câncer ou pelo tratamento do mesmo; e quatro que procuram entender e desenvolver estratégias de interferência no comportamento das DCs como instrumentos terapêuticos. No desenvolvimento do projeto, o laboratório implantará, padronizará e utilizará metodologias diversas, que vão da cultura de células ao silenciamento de expressão gênica por RNAs de interferência, permitindo uma análise abrangente do comportamento biológico das DCs e oferecendo boa oportunidade de treinamento e formação aos alunos envolvidos. Como objetivo geral e de fundo, o projeto pretende fornecer subsídios para a elaboração de uma visão integrada do sistema imune onde as DCs representem indicadores do estado dinâmico do sistema e cuja análise facilite abordagens imunomoduladoras. (AU)



**Título:** Terapia anti-TNF em doenças auto-imunes reumatológicas: abordagem de aspectos peculiares

**Pesquisador Responsável:** Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

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

**Valor Concedido:** R\$4.266.937,07

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.023.640,30

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 7/1/2010 Término: 12/31/2015

**Resumo:** Um dos maiores avanços no tratamento das doenças reumatológicas foi o surgimento dos bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), utilizados no Brasil há somente cerca de cinco anos. Isso ficou bem comprovado para a artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e artropatias soronegativas sugerindo que existem alvos terapêuticos comuns nessas doenças. Atualmente, três agentes anti-TNF estão aprovados para o uso em nosso país: infliximabe, um anticorpo quimérico consistindo de uma porção variável Fab murina covalentemente ligada à fração constante de IgG1 humana; etanercepte, um dímero geneticamente construído do receptor solúvel do tipo II do TNF, no qual o domínio extracelular p75 foi fundido com a região Fc da IgG1 humana; e o adalimumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado contra a molécula de TNF. No entanto, essas medicações estão associadas a um risco aumentado de infecções comuns e oportunistas e neoplasias. Além disso, existem inúmeros aspectos envolvendo órgãos alvos tais como os efeitos do anti-TNF sobre os ossos, dentes, coração, pulmão, aparelho reprodutor e rins que ainda não foram estudados. Nesse sentido, o presente projeto propõe abordar os aspectos peculiares desses imunobiológicos em doenças reumatológicas. (AU)



**Título:** Regulação androgênica, sinalização e interações celulares no desenvolvimento, fisiologia e regressão prostática

**Pesquisador Responsável:** Hernandes Faustino de Carvalho

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

**Valor Concedido:** R\$3.596.405,00

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.393.663,22

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 10/1/2010                      **Término:** 9/30/2015

**Resumo:** O controle do crescimento e da função prostática é baseado numa complexa rede de interações entre hormônios esteróides e seus receptores e num intrincado mecanismo de interconversão entre eles, além de interações epitélio-estroma mediadas por fatores parácrinos. Os andrógenos testosterona (T) e diidrotestosterona (DHT) são os principais reguladores do desenvolvimento e função prostática, atuando via receptor de andrógeno (AR). Os estrógenos têm papel no funcionamento normal da próstata, mas aparece como um importante desregulador destas funções, principalmente através do imprinting estrogênico. Interações entre epitélio e estroma (em especial com células musculares lisas e com fibroblastos, mas também com células endoteliais e do sistema imune), com íntima participação da matriz extracelular, são importantes nestes mesmos aspectos. Além disto, a próstata é local de várias afecções, incluindo prostatites e neoplasias benignas e malignas, sendo responsável por grande número de mortes entre os homens, principalmente com o avanço da idade. Elementos da dieta, como ácidos graxos contribuem para a incidência e progressão tumoral prostática. Apesar da importância da glândula e da quantidade de estudos sobre ela, pouco se conhece sobre a imunologia prostática e sua regulação nas prostatites e na progressão tumoral ou na regressão prostática pós-castração. Este projeto procura estender nossos estudos em diferentes aspectos da biologia prostática, abordando alguns dos aspectos mencionados acima, reunindo uma equipe multidisciplinar e um conjunto amplo de metodologias de análise bioquímica, celular e molecular, buscando aprofundar o conhecimento sobre a fisiologia prostática por um lado, mas também identificando elementos que possibilitem o uso da próstata ou de suas células como ferramentas (em imunização contra infecções do trato genito-urinário), como biossensor (no caso de exposição estrogênica neonatal) ou de intervenção para a prevenção e tratamento do câncer. (AU)



**Título:** Fatores ambientais, clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao desenvolvimento e ao prognóstico de carcinomas epidermóides 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\$3.524.858,46

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.193.569,07

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 11/1/2010                      **Término:** 12/31/2015

**Resumo:** O Carcinoma Epidermóide de Cabeça e Pescoço (CECP) é um dos tipos de câncer mais comuns e seus principais fatores de risco são o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas. A sobrevida dos pacientes cinco anos após o diagnóstico ainda é baixa, apesar dos esforços realizados em pesquisa e do progresso nas estratégias de detecção e terapia. Recentemente, foi observado que a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é responsável por uma fração desses tumores e esta associada a várias características da doença e tem influência nas taxas de recorrência e sobrevida. Vários marcadores clínicos, histopatológicos e moleculares também têm sido relacionados ao prognóstico, incluindo a presença de metastases linfonodais, perfil aberrante de metilação de DNA, expressão alterada de genes e proteínas relacionados com processos celulares críticos. O presente projeto tem como objetivo geral identificar fatores ligados ao estilo de vida, infecção por HPV, bem como perfis de expressão gênica, fatores clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao comportamento dos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço. Após a integração dos dados obtidos, objetiva-se também desenvolver uma ferramenta preditiva para determinação do risco individual de eventos mórbidos em portadores desses tumores. O projeto compreende a primeira iniciativa concreta de obtenção de financiamento com o objetivo de organizar no futuro uma rede brasileira de pesquisa sobre câncer de cabeça e pescoço, que se integrará a rede mundial denominada InterCHANGE. (AU)



**Título:** Mecanismos associados à função da proteína prion e seu ligante STI1/Hop: abordagens terapêuticas

**Pesquisador Responsável:** Vilma Regina Martins

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

**Valor Concedido:** R\$7.304.363,80

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$5.810.994,09

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 12/1/2010                      **Término:** 4/30/2017

**Resumo:** A proteína prion celular (PrPC) desempenha importantes funções celulares através da formação de complexos supramoleculares e organizando plataformas de sinalização. Estes complexos precisam ser melhores caracterizados do ponto de vista molecular e celular para que se entenda os mecanismos que controlam estas associações e deflagram diferentes sinais celulares. A associação de PrPC com a stress insdudible protein 1 de camundongo ou seu homólogo humano Hop (STI1/Hop), secretada por astrócitos e que possui atividades tróficas, promove sobrevivência e diferenciação neuronal e glial in vitro, tem atividade no controle da proliferação de células tronco e de células tumorais em cultura, atuando ainda em processos imunológicos. Os mecanismos moleculares, em particular modificações pós-traducionais, relacionados à secreção de STI1/Hop são desconhecidos e é necessário estudá-los. É prioritário ainda determinar a função de STI1/Hop in vivo pelo uso de animais nocautes constitutivos e condicionais, ferramentas que acabam de ser desenvolvidas pelo nosso grupo. O complexo PrPC-STI1/Hop pode ser um alvo terapêutico relevante e seu papel na função de células tronco neurais adultas, na neuroproteção in vivo em modelos de lesão tecidual como a isquemia e a radioterapia, no controle da proliferação de tumores bem como nos mecanismos imunitários deve ser largamente explorado. (AU)



**Título:** Peptídeos bioativos e peptidases: atividades biológicas e imunobiológicas em doenças infecciosas e no 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\$6.785.678,88

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$6.184.323,19

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 1/1/2011                      **Término:** 12/31/2016

**Resumo:** Estudo da estrutura e mecanismos de ação de peptídeos bioativos e peptidases em vários modelos de doenças infecciosas e de câncer experimental. Todos os subprojetos dependem de um setor ativo de síntese e análise de peptídeos localizados no Departamento de Biofísica da UNIFESP. Peptídeos e peptidases estão de tais maneiras envolvidos no funcionamento de células e de organismos multicelulares que praticamente todo sistema biológico 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 na caracterização das catepsinas lisossomais B, L, e S expressas em melanoma murino B16F10-Nex2 e estudo de seu envolvimento na angiogênese e tumorigênese; identificação dos moduladores proteolíticos e peptídicos relacionados ao sistema cinina-caliceína da angiogênese tumoral; envolvimento de catepsinas lisossomais (catepsina V, S, K, L e B) em processos fisiológicos e fisiopatológicos oculares; hidrólise da leptina por cisteíno peptidases lisossomais e atividade de catepsinas lisossomais presentes em culturas celulares de Plasmodium falciparum na hidrólise de substratos sintéticos que possuem sequências correspondentes a cininas; estudo cinético da Oligopeptidase A (OpdA) contendo mutações sítio dirigidas; proteases como uma nova alternativa terapêutica antitumoral: utilização da arazima como agente protetor no modelo do melanoma murino B16F10-Nex2; produção e caracterização das metacaspases (MCAs): estudo da morte celular programada em eucariotos inferiores; estudo do envolvimento da metalopeptidase PHEX em processos fisiológicos e fisiopatológicos. FRET-peptídeos, inibidores, e métodos analíticos atualizados serão utilizados. (AU)



**Título:** Células-tronco adultas versus células tronco pluripotentes induzidas

**Pesquisador Responsável:** Irina Kerkis

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

**Valor Concedido:** R\$3.467.425,31

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.319.740,41

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 2/1/2011                      **Término:** 1/31/2016

**Resumo:** Descobertas recentes sobre heterogeneidade, flexibilidade e plasticidade das células-tronco estão desafiando o seu conceito clássico, como um programa rígido e pré-definido. O conceito dos sistemas auto-organizadores oferece uma alternativa mais clara e abrangente para explicar os resultados experimentais. Nas últimas décadas, os estudos da biologia das células-tronco têm evoluído e envolvendo um amplo espectro de fenômenos, que vão desde o nível celular ao nível tecidual. Esta evolução sugere que precisamos rever o conceito clássico de uma hierarquia rígida de desenvolvimento e organização das células-tronco, para compreendermos este processo como dinâmico e funcional. Desta forma, tal conceito tem implicações para a caracterização dos potenciais das células-tronco tecido-específicas, como por exemplo, o perfil de expressão e regulação gênica e as mudanças epigenéticas. Neste projeto, que é composto por sete subprojetos, pretendemos aprofundar nossos estudos na investigação do conceito atual das células-tronco, tendo como ponto inicial o estudo do nicho de células-tronco adultas, bem como, os nichos de células-tronco pluripotentes durante o período embrionário e fetal. Analisaremos também como as células-tronco responderão frente à mudança do ambiente sendo introduzidas em um "nicho estranho" (outro tecido que não o da sua origem). Em seguida, estudaremos os limites da pluripotência das células-tronco adultas e das células pluripotentes induzidas através do método de obtenção de quimeras. Utilizando a ferramenta de reprogramação celular avaliaremos a diversidade e as modificações genéticas e epigenéticas que possam surgir. Ainda, pretendemos estudar o potencial de reprogramação de células tumorais, verificando se haverá mudanças na malignidade destas células. Assim, o presente projeto é desafiador e irá contribuir com resultados científicos e tecnológicos de elevado impacto na área da biologia das células-tronco. (AU)



**Título:** Mapeamento de adutos gerados por aldeídos endógenos e exógenos: utilização como biomarcadores de estresse redox

**Pesquisador Responsável:** Marisa Helena Gennari de Medeiros

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

**Valor Concedido:** R\$2.803.036,96

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.661.806,13

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 9/1/2011 **Término:** 8/31/2015

**Resumo:** Diversos processos como metabolismo oxidativo, inflamações, exposição a agentes físicos como luz UV e radiação ionizante produzem intermediários reativos capazes de produzir danos em biomoléculas. O aumento dessas lesões tem sido relacionado com uma variedade de patologias incluindo envelhecimento e câncer. Nos últimos anos houve um grande avanço nas tecnologias disponíveis, principalmente espectrometria de massa, permitindo estudos quantitativos ultra-sensíveis de modificações em DNA, proteínas e outras biomoléculas. Tal avanço gerou um grande esforço de pesquisa voltado para a identificação dos mecanismos de formação, interação e consumo de intermediários reativos. O presente projeto visa estudar os mecanismos de lesão em biomoléculas promovidos por aldeídos reativos endógenos e exógenos utilizando tecnologias modernas e ultra-sensíveis em células e animais transgênicos modelo para esclerose lateral amiotrófica. Também serão conduzidos estudos de danos em biomoléculas promovidos por aldeídos exógenos gerados pela poluição urbana e fumaça de cigarro in vitro, em animais experimentais e em sangue e urina de humanos. Diversas modificações em biomoléculas são frequentemente formadas em tecidos humanos após exposição a aldeídos reativos, uma investigação sistemática dessas lesões é necessária para identificar qual lesão é a mais crítica em cada uma das situações estudadas. Para esses estudos iremos desenvolver metodologia para quantificar múltiplos adutos de DNA e de glutathione, uma das vias de detoxificação desses aldeídos, utilizando HPLC/MS/MS. Ressaltamos que dispomos de diversos padrões de nucleosídeos e glutathione modificados por aldeídos, caracterizados, nos últimos anos, pelo nosso grupo e por outros. A quantificação sistemática dessas lesões pode fornecer informações importantes sobre o papel fisiopatológico desses aldeídos assim como indicar possíveis marcadores de estresse redox in vivo. (AU)



**Título:** Metabolismo energético, estado redox e funcionalidade mitocondrial na morte celular e em desordens cardiometabólicas e neurodegenerativas

**Pesquisador Responsável:** Aníbal Eugênio Vercesi

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

**Valor Concedido:** R\$6.771.616,24

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$6.115.973,02

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 10/1/2011 Término: 9/30/2017

**Resumo:** Além de ser considerada a "usina" de energia da célula, a mitocôndria também possui uma maquinaria que pode desencadear morte celular. Elevadas concentrações de  $Ca^{2+}$  na matriz mitocondrial estimulam a geração de espécies reativas de oxigênio a oxidação de NADPH, levando a abertura de poros na membrana interna (poro de transição de permeabilidade, PTP). Quando há abertura de PTP em um grande número de mitocôndrias, a morte celular ocorre por falta de ATP (necrose). A permeabilização da membrana externa mitocondrial (MOMP) induz morte celular (apoptose) através da liberação de moléculas que promovem a morte por vias tanto dependente como independente de caspases. A MOMP pode ocorrer por processos dependentes ou independentes de PTP. Disfunções mitocondriais têm sido implicadas em desordens cardíacas, metabólicas e neurodegenerativas. Nestas condições, várias moléculas de sinalização celular, toxinas, drogas convencionais ou experimentais podem atuar induzindo a abertura ou fechamento dos poros de membrana mitocondrial. Portanto, a via mitocondrial de controle de morte celular tem amplas implicações em fisiologia, patologia e farmacologia celular. Recentemente, demonstramos que o desbalanço redox mediado pelas mitocôndrias constitui parte importante da patogênese de dislipidemias genéticas, desordens neurodegenerativas e do controle de morte de células tumorais. Neste Projeto, nos propomos a dar continuidade aos estudos sobre o envolvimento mitocondrial nestas condições, expandindo e aprofundando os estudos dos mecanismos mitocondriais na morte celular, usando modelos in vitro e in vivo. Iremos também investigar se o envolvimento da mitocôndria na patogênese destas desordens é um fenômeno comum encontrado em outras desordens degenerativas (dislipidemia secundária, diabetes, hipertensão, alcoolismo, doença de Alzheimer) relacionadas às já estudadas. Além disso, utilizando "omics approaches" (metodologias com detecção por espectrometria de massas), pretendemos traçar o perfil de proteínas, metabólitos e lipídeos de mitocôndrias em situações onde sua disfunção já foi caracterizada. Com isto, pretendemos descobrir de maneira mais rápida e abrangente as vias metabólicas alteradas nestas condições. (AU)