



**Título:** Estudo duplo-cego randomizado e controlado sobre o efeito do betabloqueador na prevenção da cardiomiopatia secundária a quimioterápicos

**Pesquisador Responsável:** Edimar Alcides Bocchi

**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\$699.680,75

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$528.323,73

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 11/1/2011

**Término:** 10/31/2017

**Resumo:** A cardiomiopatia dilatada secundária a quimioterápicos (CMQT) responde por aproximadamente 1% de todas as cardiomiopatias dilatadas. No caso das antraciclínicas, classe de quimioterápicos usada no tratamento de uma variedade de neoplasias hematológicas e de órgãos sólidos, observa-se algum grau de disfunção ventricular em metade dos pacientes após 10 a 20 anos do tratamento e IC sintomática desenvolve-se em 10% dos pacientes que recebem doses superiores a 550 g/m<sup>2</sup> de doxorubicina. A busca de meios para a prevenção da cardiotoxicidade é assunto relevante e atual. O tratamento quimioterápico que potencialmente pode aumentar a sobrevida de pacientes com câncer pode levar a indução de insuficiência cardíaca, doença que pode ser mais grave e com menor perspectiva de vida, já que a sobrevida de indivíduos com IC grau IV é pior que o da maioria dos carcinomas. Estudos iniciais mostraram efeito benéfico do uso de carvedilol para prevenção da CMQT. Portanto este estudo tem como objetivo estudar a eficácia do carvedilol para a prevenção da CMQT. Serão selecionados 200 pacientes com indicação de terapia adjuvante ou neoadjuvante para câncer primário de mama que incluía antraciclínicas. Estes pacientes serão randomizados para carvedilol ou placebo e submetidos à avaliação da função cardíaca no início do tratamento e após completar tratamento quimioterápico. (AU)



**Título:** Mecanismos moleculares envolvidos na disfunção e morte de células beta pancreáticas no Diabetes Mellitus: estratégias para a inibição desses processos e para a recuperação da massa insular em diferentes modelos celulares e animais

**Pesquisador Responsável:** Antonio Carlos Boschiero

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

**Valor Concedido:** R\$3.901.798,79

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.679.845,48

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

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

**Resumo:** O Diabetes Mellitus (tipo 1 ou tipo 2) é definido como uma síndrome de hiperglicemia crônica devido à falta de produção de insulina que, por sua vez, é resultante da redução da massa de células beta por aumento da apoptose ou deficiência na regeneração dessas células. No diabetes tipo 2 a redução da massa de células beta é frequentemente acompanhada pelo aumento da resistência à insulina nos músculos, tecido adiposo e fígado. Apesar da enorme quantidade de trabalhos encontrada na literatura a esse respeito, os mecanismos moleculares subjacentes à redução da massa de células beta e mesmo ao aumento da resistência à insulina não são totalmente conhecidos. Dando continuidade aos nossos estudos anteriores, neste Temático estudaremos, por um lado, os mecanismos envolvidos na perda da massa e funcionalidade insulares em diferentes modelos animais (desnutrição proteica, obesidade, dislipidemias e DM2) e, por outro, mecanismos envolvidos no aumento da massa das ilhotas em diferentes etapas da vida (períodos intrauterino e neonatal e prenhez). No primeiro caso, ênfase será dada à participação do estresse do retículo sarcoplasmático, a alterações no manejo do Ca<sup>2+</sup> e ao aumento do estresse oxidativo. No segundo, estudaremos as vias de sinalização que controlam o aumento da massa e funcionalidade das ilhotas pancreáticas bem como as vantagens da suplementação alimentar e do uso de alguns polipeptídeos que, de antemão, se mostraram eficazes na recuperação da resposta secretória em ilhotas ou células tumorais. (AU)



**Título:** Identificação de marcadores tumorais e possíveis alvos terapêuticos em doenças linfoproliferativas de células B

**Pesquisador Responsável:** Gisele Wally Braga Colleoni

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

**Valor Concedido:** R\$3.863.059,15

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.555.764,16

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 1/1/2012

**Término:** 12/31/2017

**Resumo:** O objetivo principal dessa proposta é o desenvolvimento de pesquisas que privilegiem a busca de biomarcadores e possíveis alvos terapêuticos para quatro doenças linfoproliferativas crônicas de células B: mieloma múltiplo (MM), linfomas difusos de grandes células B (LDGCB), no linfoma de células do manto (LCM) e leucemia linfocítica crônica (LLC). O subprojeto 1 pretende identificar mutações em genes envolvidos na via JAK/STAT e possíveis alvos para uso de inibidores de tirosina-quinases em MM. O subprojeto 2 é um desdobramento do trabalho iniciado durante o Genoma Clínico do Câncer, tentando avaliar a correlação entre os antígenos câncer/ testículo, que são possíveis alvos para imunoterapia no MM, e algumas subpopulações de linfócito T que podem ter papel fundamental na regulação da resposta do paciente portador de MM a esse tipo de intervenção. O subprojeto 3 é o desdobramento de outro trabalho desenvolvido durante o projeto Genoma Clínico do Câncer e tentará avaliar o papel de dois genes ainda pouco conhecidos em MM (P53CSV e HSP70) que poderão representar alvos para essa doença. No subprojeto 4 a análise das proteínas expressas nas membranas dos plasmócitos, nas células estromais e células mononucleares presentes no microambiente medular de pacientes com mieloma múltiplo através da técnica ESI QTOF MS (electrospray ionization quadrupole time of flight mass spectrometry) poderá ajudar na descoberta de novos alvos terapêuticos e prognósticos no MM. No subprojeto 5, pretendemos explorar o papel dos microRNAs (miRNAs) envolvidos no processo de angiogênese em (LDGCB) para avaliar seu potencial como alvos terapêuticos. No subprojeto 6, avaliaremos o recém descrito linfoma difuso de grandes células B do idoso relacionado ao vírus Epstein-Barr (EBV) que se destaca pela evolução clínica desfavorável. Porém ainda não foi estabelecido um perfil de assinatura de microRNAs neste tipo de linfomas não-Hodgkin. O subprojeto 7 irá avaliar a frequência de linfocitose B monoclonal na população nipônica, sem miscigenação racial e residente no Brasil, pois os seus achados poderão contribuir no entendimento da relação entre a LBM e LLC e também no esclarecimento da etiopatogenia e história natural da LLC. No subprojeto 8 avaliaremos se o feito citotóxico da halofuginona no linfoma de células do manto (LCM) é mediado pela inibição nas vias de sinalização Akt e NF- $\kappa$ B. Essa hipótese, se confirmada, poderá elucidar os mecanismos de ação antitumoral da halofuginona e fundamentar sua combinação racional com outras classes de drogas, compondo uma nova estratégia terapêutica para o LCM.

Palavras-Chave: mieloma múltiplo; linfomas não-Hodgkin; leucemia linfocítica crônica; diagnóstico; tratamento; prognóstico; pesquisa translacional; expressão gênica; vírus Epstein-Barr; microRNA; angiogênese; proteômica; marcadores moleculares; halofunginona; alvos terapêuticos. (AU)



**Título:** Estudo da estrutura e função da chaperona Hsp90 com ênfase no seu papel em homeostase celular

**Pesquisador Responsável:** Carlos Henrique Inacio Ramos

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

**Valor Concedido:** R\$5.799.671,61

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.163.817,36

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 8/1/2012 Término: 7/31/2018

**Resumo:** A chaperona Hsp90 (heat shock protein 90 kDa) é encontrada em todos os organismos e em todos os compartimentos celulares, sendo que as duas formas encontradas no citossol de eucariotos interagem com pelo menos 10% de todas as proteínas produzidas pela célula. A Hsp90 tem papel fundamental na maturação destas proteínas, o que a torna uma proteína importante para diversos processos celulares tais quais sinalização, proteostase, epigenética, manutenção do telômero, imunidade inata e outros. Obviamente, alterações neste 'nó altamente conectado', como pode-se rotular a Hsp90, leva a perturbações no funcionamento celular acarretando em drásticas consequências para o organismo. Por exemplo, a Hsp90 parece ter papel central na patologia de diversos tipos de câncer pois muitas das quinases que são clientes desta chaperona estão envolvidas com o desenvolvimento desta doença e inclusive inibidores específicos da Hsp90 já veem sendo investigados em testes clínicos. Nenhuma Hsp90 citossólica humana teve sua estrutura tridimensional completa determinada e os mecanismos pelos quais as funções desta chaperona são moduladas também não são ainda inteiramente conhecidos, mesmo que se saiba que proteínas co-chaperonas e modificações pós-traducionais parecem exercer papel fundamental nestes processos. Pelo óbvio potencial terapêutico que tanto a Hsp90 humana quanto a Hsp90 de outros organismos possuem, torna-se imprescindível desvendar os mecanismos pelos quais a estrutura desta chaperona é estabilizada e como ocorre a modulação da maturação de suas proteínas clientes. Estes objetivos comuns aglutinaram pesquisadores envolvidos com o estudo da relação entre estrutura e função de proteínas, particularmente de chaperonas humanas, de plantas e de protozoários, em torno dos seguintes propósitos: 1) determinar os aspectos conformacionais da Hsp90, de seus domínios isolados e de algumas de suas co-chaperonas. 2) caracterizar a atividade ATPásica dos vários tipos de Hsp90 disponíveis. 3) investigar a interação das várias Hsp90 em estudo com co-chaperonas, proteínas clientes e potenciais inibidores. 4) investigar qual o efeito das modificações pós-traducionais na estrutura e função da Hsp90. (AU)



**Título:** Biologia das doenças neoplásicas da medula óssea

**Pesquisador Responsável:** Sara Teresinha Olalla Saad

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

**Valor Concedido:** R\$9.984.796,00

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$6.255.635,04

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 12/1/2012                      **Término:** 2/28/2018

**Resumo:** O presente projeto tem o objetivo de investigar fatores envolvidos na auto-renovação e manutenção de células neoplásicas da medula óssea, a saber as mielodisplasias, as leucemias agudas, mielóide e linfóide, e o mieloma múltiplo. O aspecto comum de todas estas é que exibem alta frequência nas populações, e apesar do considerável avanço terapêutico ocorrido na última década, têm ainda mau prognóstico. Assim, a possibilidade de cura nas leucemias agudas do adulto é inferior a 50% e aqueles que não curam no primeiro ano, sucumbem rapidamente. NO mieloma múltiplo e nas mielodisplasias a cura ocorre numa minoria de casos e apenas com transplante de medula alogênico. Outro aspecto muito importante destas doenças é que todas elas estão relacionadas com a interação recíproca da célula neoplásica e o microambiente da medula óssea, que regulam a diferenciação, proliferação e sobrevivência das células neoplásicas. Nesse projeto, o foco será mantido nos mecanismos moleculares destas interações, no estudo de mudanças epigenéticas e na caracterização funcional de novas proteínas envolvidas na patogênese destas doenças. Para tal, vamos investigar aspectos do nicho da medula óssea que podem facilitar a auto-renovação das células neoplásicas, assim como a imunomodulação do estroma da medula óssea sobre o desenvolvimento da neoplasia e o processo de autofagia. Além disso, daremos continuidade à caracterização de novas proteínas já descritas pelo nosso grupo e em pleno desenvolvimento tais como ARHGAP21 e ANKHD1 2,3,6,1,11,15,16,18-20,28,30,31,42-44,46 e outras candidatas que por ventura forem descobertas no decorrer deste projeto, fruto de sequenciamento de última geração de casos específicos. Vamos também dar continuidade à investigação de transcritos codificadores e não codificadores, desregulados no estroma e em células CD34+ de pacientes com mielodisplasias, conforme resultados publicados pelo nosso grupo. 1 Novas drogas ainda em fase de desenvolvimento, patenteadas por grupos da UNICAMP ou outros laboratórios, também serão objeto de estudo. (AU)



**Título:** Oxigênio singlete e peróxidos em química biológica

**Pesquisador Responsável:** Paolo Di Mascio

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

**Valor Concedido:** R\$9.425.185,35

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$7.879.037,15

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 12/1/2012 Término: 11/30/2017

**Resumo:** O metabolismo aeróbico e diversas reações envolvidas em processos toxicológicos e farmacológicos podem gerar espécies "reativas" de oxigênio e de nitrogênio capazes de provocar danos em biomoléculas e desencadear processos deletérios. A célula encontra-se protegida contra esses danos por uma linha de defesa antioxidante, onde enzimas e compostos biológicos desempenham um papel importante. O equilíbrio entre os processos pró-oxidantes e antioxidantes constitui a condição normal da vida aeróbica. O desequilíbrio favorável ao estado pró-oxidante desencadeia o chamado estresse oxidativo. A formação do oxigênio singlete ( $1O_2$ ) em sistemas biológicos tem sido amplamente demonstrada e relacionada com processos celulares diversos tais como o mecanismo de defesa contra vírus e bactérias, promovido por células fagocitárias. O oxigênio singlete é uma das principais espécies envolvidas nos efeitos citotóxicos da terapia fotodinâmica. Além disso,  $1O_2$  está relacionado com ativação da expressão gênica induzida por luz UV-A. O  $1O_2$  apresenta alta reatividade, oxida muitas funções orgânicas ricas em elétrons, como sulfetos, aminas e fenóis. Sendo assim, são importantes alvos biológicos do  $1O_2$  moléculas fundamentais como ácidos graxos insaturados, proteínas e DNA. Entretanto, mostrar inequivocamente o papel do oxigênio singlete em sistemas biológicos tem sido difícil devido a dificuldades em se obter  $1O_2$  livre de outras espécies reativas. Os nossos estudos estão centralizados em desvendar os mecanismos pelos quais espécies reativas de oxigênio, principalmente o oxigênio singlete, desempenham papéis fisiológicos e patológicos. Com este intuito sintetizamos fontes apropriadas de  $1O_2$  baseadas na termólise de endoperóxidos. Esses compostos são quimicamente inertes e têm sido empregados como fontes versáteis e "limpas" de  $1O_2$ . Essa abordagem tem sido utilizada em nossos trabalhos para a detecção de lesões em biomoléculas (DNA, lipídeos e proteínas) e para investigar compostos de ocorrência natural com atividade de supressão de  $1O_2$ . Os estudos sobre a peroxidação de lipídios têm aumentado nos últimos anos devido a descobertas sobre o papel dos hidroperóxidos lipídicos em câncer de pele induzido por UV, aterosclerose, doenças neurodegenerativas e diversas outras patologias. Os peróxidos (ROOH) 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 ROOH e suas ações como efetores podem se manifestar em locais da célula mais distantes do seu sítio de formação. Estudos recentes sugerem que ROOH 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 ROOH tem sido atribuído a formação de radicais livres e de produtos secundários e terciários resultantes de sua decomposição. 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 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-tronco: dos papéis de receptores de cininas e purinas às aplicações terapêuticas

**Pesquisador Responsável:** Alexander Henning Ulrich

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

**Valor Concedido:** R\$5.472.419,78

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.335.270,88

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 12/1/2012 Término: 11/30/2018

**Resumo:** Células-tronco (CT) são células não especializadas com capacidade de auto-renovação que podem originar diferentes tipos celulares do organismo. Devido às suas características, nos últimos anos, as CT têm surgido como uma importante promessa terapêutica para diversas doenças. Além disso, CT de origem tumoral têm sido apontadas como responsáveis pela iniciação e crescimento de tumores, resistência às terapias clássicas e consequentemente pela recidiva da doença, sendo neste caso o possível alvo da terapia. A estrutura básica de uma CT depende de sua constituição genética, porém a determinação de um fenótipo específico também depende do estímulo de fatores intrínsecos e extrínsecos aos quais essas células são expostas em seu microambiente. A diferenciação de CT tem sido relacionada à atividade de inúmeros receptores intracelulares ou de membrana plasmática. O nosso laboratório tem estudado durante os últimos anos os papéis da bradicinina (BK) e de purinas na indução, progressão e determinação fenotípica na diferenciação neural de diferentes tipos de CT. Como uma das descobertas principais do nosso grupo, a BK acelerou a neurogênese em vários modelos de CT e ainda mostrou efeito neuroprotetor, revertendo a indução da apoptose. Baseado nesses dados propomos neste projeto estudar a relação dos sistemas cininérgicos e purinérgicos em CT utilizadas como ferramentas terapêuticas ou em pesquisa básica. Para isto, desenvolveremos aptâmeros de DNA com o objetivo de obter um marcador específico de diferentes tipos de CT, tais como mesenquimais e tumorais. Estes aptâmeros possuem possíveis aplicações terapêuticas, na purificação de CT mesenquimais para terapia celular e, no caso das CT tumorais, valor diagnóstico na dosagem dessas em fluidos biológicos. Com a intenção de definir novos alvos terapêuticos e, visto o efeito anti-proliferativo da BK sobre células-tronco neurais (CTN), estudaremos a expressão do sistema de cininas e a participação de seus receptores na progressão tumoral em células derivadas de tumores de pulmão e glioblastoma. Avaliaremos ainda o efeito da ativação do receptor de BK e a inibição do receptor P2X7 sobre a neurogênese endógena e o transplante de CTN em modelos pré-clínicos para a doença de Parkinson e epilepsia. (AU)



**Título:** Inflamação sistêmica em pacientes com caquexia associada ao câncer: mecanismos e estratégias terapêuticas, uma abordagem em medicina translacional

**Pesquisador Responsável:** Marília Cerqueira Leite Seelaender

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

**Valor Concedido:** R\$4.914.223,35

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.308.926,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 7/1/2013 Término: 12/31/2017

**Resumo:** A caquexia e uma síndrome associada à prognose adversa e redução da sobrevida em pacientes com câncer, na qual há intensa espoliação do organismo. Em decorrência da reduzida compreensão de sua etiologia, a síndrome é sub-diagnosticada, em detrimento de apresentar-se em cerca de 40% de todos os pacientes de câncer e 80% daqueles internados. A inflamação sistêmica crônica, para a qual o tecido adiposo branco (TAB) contribui de forma contundente (conforme previamente demonstrado pelo grupo em modelos animais) é uma das principais características da caquexia. É nosso propósito entender o papel do TAB na deflagração e manutenção da inflamação sistêmica na caquexia humana, numa abordagem de medicina translacional. Resultados preliminares obtidos nos últimos 24 meses demonstram que o TAB de pacientes caquéticos sofre infiltração por células do: sistema imunitário, e secreta ativamente fatores inflamatórios, similarmente ao descrito para animais. Considerando que a caquexia detém um caráter sistêmico, investigamos anteriormente em modelos, os efeitos de uma estratégia anti-inflamatória capaz de atingir todos os compartimentos do organismo - o exercício regular de intensidade submáxima - com resultados encorajadores. Assim, um segundo objetivo do presente projeto é testar a hipótese de que tal estratégia é capaz de reverter também a inflamação no TAB humano e, ao reduzir a secreção de fatores inflamatórios por esse tecido, refletir positivamente sobre as alterações associadas à caquexia no fígado, músculo e tumor, que também pretendemos examinar. Após obtenção do termo de consentimento, pacientes do Hospital Universitário (HU) serão distribuídos em 4 grupos: câncer-caquexia, câncer, caquexia e controle. Tais grupos serão subdivididos em Sedentários e Treinados. Esse último será submetido a 6 semanas de exercício em intensidade submáxima (já padronizado e testado nos pacientes do HU, após aprovação do Comitê de Ética). Amostras de plasma e tecidos de pacientes sedentários e treinados serão coletadas durante a cirurgia para excisão de tumor. Pretende-se investigar os efeitos 1) da caquexia e 2) da estratégia anti-inflamatória sobre parâmetros de qualidade de vida; e da biologia do TAB, fígado, músculo esquelético e tumor. Realizar-se-á profunda análise bioquímica, morfológica e molecular, em colaboração com 6 diferentes instituições estrangeiras (NIH, Boston University, Universidade de Barcelona, Universidade de Potsdam, Universidade La Sapienza, CSIC) e 9 grupos de diferentes instituições Brasileiras (UNICAMP, UNIFESP, UMC, RDO-Diagnósticos, ICB-USP, IME-USP, EEFES-USP). Os resultados permitirão a obtenção de informação original sobre os mecanismos moleculares da

caquexia, contribuindo de forma direta e contundente para o diagnóstico precoce e preciso da síndrome. O grau de detalhamento pretendido na investigação da inflamação associada à caquexia gerará subsídios para a proposição de marcadores confiáveis, permitindo não apenas o seu diagnóstico, como sua gradação; e assim, o desenvolvimento de um kit diagnóstico patenteável. Adicionalmente, pretende-se estudar em profundidade os possíveis mecanismos reguladores da síndrome inflamatória, frente à hipótese de que o infiltrante imunitário no TAB e/ou a micro-biota intestinal podem determinar a susceptibilidade do paciente ao desenvolvimento de caquexia. Os resultados propiciados pela fase 2 do projeto oferecerão uma estratégia terapêutica para a caquexia com impacto em políticas de saúde pública, posto que o treinamento constitui uma opção de baixo custo e fácil aplicação, desprovida de efeitos colaterais adversos não interferindo com o tratamento quimioterápico e 1 aliviando seus efeitos indesejáveis. Finalmente, a análise estatística dos resultados e de todas as correlações envolvidas, requererá a elaboração de uma plataforma de dados de bioinformática específica. Com esse propósito, 2 dos grupos associados (Universidade de Potsdam e IME-USP) desenvolverão um software patenteável. (AU)



**Título:** Desenvolvimento de novos ligantes/drogas com ação agonística seletiva ("biased agonism") para receptores dos sistemas renina-angiotensina e caliceínas-cininas: novas propriedades e novas aplicações biotecnológicas

**Pesquisador Responsável:** Claudio Miguel da Costa Neto

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

**Valor Concedido:** R\$4.869.199,65

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.924.985,94

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 8/1/2013 **Término:** 7/31/2018

**Resumo:** Recentemente a literatura tem dado bastante destaque à importante função dos sistemas renina-angiotensina (SRA) e caliceínas-cininas (SCC) locais; isto é, presentes em tecidos e órgãos originalmente e classicamente não relacionados às funções destes sistemas. O papel clássico dos SRA e SCC envolve o controle da pressão arterial sanguínea e no balanço hidroeletrolítico, através da ação de seus peptídeos vasoativos em receptores acoplados a proteína G (GPCRs), também conhecidos como receptores 7TM. A participação dos sistemas RA e CC, e seus respectivos receptores em situações patológicas que não são relacionadas às funções clássicas destes sistemas tem sido descrita na literatura (para revisão ver Paul et al., 2006; Costa-Neto et al., 2008), incluindo resultados de nosso grupo sobre envolvimento em epilepsia (Pereira et al., 2008; Pereira et al., 2010; Pereira et al., submetido - Hypertension), inflamação (Souza et al., 2007; Souza e Costa-Neto, 2012), e câncer (Rodrigues-Ferreira et al., 2012b; Rodrigues-Ferreira et al., 2012b; Dillenburger-Pilla et al., submetido - PloS One). Uma das possíveis explicações para a grande relevância médica-farmacêutica dos GPCRs (N.B. cerca de 50% das drogas atualmente comercializadas agem direta ou indiretamente através da modulação da ação de GPCRs), incluindo a diversidade de funções destes receptores, é a capacidade de ativarem diversas vias de sinalização, muitas vezes com diferentes intensidades ou mesmo de forma seletiva, o chamado agonismo seletivo (em Inglês "biased agonism"). Desta forma, o objetivo principal do presente projeto é desenvolver e caracterizar novos ligantes/drogas com atividade agonística seletiva para os receptores GPCRs dos sistemas RA e CC, os quais então, mostrando possuir relevância farmacológica e funcional, permitam futuras aplicações biotecnológicas. Para tanto, os novos agonistas desenvolvidos serão caracterizados em células com expressão heteróloga de GPCRs selvagens, como já descrito por nosso grupo anteriormente (eg. Costa-Neto et al., 2000; Santos et al., 2004; Reis et al., 2007; Santos et al., 2007; Santos et al., 2008; Oliveira et al., 2011; Reis et al., submetido - PNAS). Numa segunda etapa do presente projeto, após a extensiva caracterização bioquímica e farmacológica dos mecanismos de ação dos novos agonistas, estes serão avaliados quanto à modulação da expressão de diferentes alvos moleculares através de abordagem transcriptômica por microarranjos e por abordagem proteômica não dirigida. Acreditamos que o sucesso deste

projeto proporcionará: i) a descoberta de novos ligantes/drogas com propriedades seletivas com aplicações fármaco/biotecnológicas; ii) desenvolvimento de uma estrutura biotecnológica sólida para desenvolvimento e descoberta futura de novos ligantes/drogas com ação seletiva.  
(AU)



**Título:** A matriz extracelular no envelhecimento, no exercício e no microambiente tumoral

**Pesquisador Responsável:** Heloisa Sobreiro Selistre de Araújo

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

**Valor Concedido:** R\$4.454.339,08

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.947.179,23

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 1/1/2014

**Término:** 12/31/2017

**Resumo:** A matriz extracelular (MEC) é uma estrutura de suporte dos diferentes tecidos, constituída por uma complexa rede de macromoléculas tais como colágenos, glicosaminoglicanos e proteoglicanos. A MEC fornece o volume, tamanho e a força dos tecidos, além de ser a base de sustentação para o crescimento, divisão e a migração celular. No entanto, a função da MEC vai bem mais além de estrutural e de suporte mecânico. A MEC influencia ativamente o comportamento celular, a polaridade celular, migração, diferenciação, proliferação e sobrevivência das células, fornecendo sinais que são transmitidos ao citoesqueleto e determinando o destino das células. Estudos de larga escala e de interações moleculares evidenciaram o papel importante da MEC e de suas relações com as células em inúmeros processos fisiológicos e patológicos. O desenho de fármacos dirigidos para a interação das células com a MEC representa uma nova área na fronteira do conhecimento. Neste projeto reunimos um conjunto de pesquisadores com experiência comprovada em trabalhos com a MEC para contribuímos associadamente ao conhecimento das funções da MEC nos processos do envelhecimento, do exercício como forma de prevenção dos efeitos deletérios do envelhecimento, e no câncer, considerando-se a evidente importância destas duas temáticas (exercício e câncer) na longevidade dos seres humanos. Serão utilizados ensaios *in vitro* (cultura de células), *in vivo* (em humanos e modelos animais) e *ex vivo* (tecidos humanos e de animais) para análises de expressão gênica por diferentes técnicas em pequena e média escala. (AU)



**Título:** Associação de PRRs com receptores para mediadores lipídicos em macrófagos e células dendríticas

**Pesquisador Responsável:** Sônia Jancar

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

**Valor Concedido:** R\$2.046.744,55

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.409.655,19

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 2/1/2014 Término: 1/31/2018

**Resumo:** Macrófagos e células dendríticas apresentam receptores de membrana (PRRs) que reconhecem estruturas microbianas, a família de receptores toll-like sendo os receptores prototípicos deste grupo. Outro grupo de PRRs reconhece moléculas e células próprias alteradas tais como lipídeos oxidados e células mortas e, deste grupo, o CD36 é o receptor mais estudado. A estimulação destes receptores induz a síntese imediata de mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos e PAF), transcrição de genes para citocinas e outros, culminando em uma resposta celular. Nossa hipótese de trabalho é que a ativação autócrina de receptores para mediadores lipídicos em associação com a ativação de PRRs modifica o fenótipo de macrófagos e células dendríticas, com importantes consequências em infecção, crescimento tumoral e remoção de células alteradas. No presente estudo nos propomos a investigar o efeito da associação: a) PAFR/CD36 nas células do microambiente tumoral; b) PAFR/CD36 na imunossupressão associada a tumores; c) PAFR/CD36 na resposta de tumores a quimioterapia e irradiação; d) PAFR/TLR4 em células dendríticas e na resposta imune in vivo; e) PAFR e receptor para LTB4 com os vários TLRs no fenótipo de macrófagos; f) receptor para LTB4/TLR4 em macrófagos e seu efeito na inflamação e resistência a infecção em diabéticos. (AU)



**Título:** Aspectos moleculares envolvidos no risco, desenvolvimento e progressão do carcinoma ductal de mama: busca de novos genes de susceptibilidade e investigação da progressão do carcinoma in situ e do papel da mutação em BRCA1 no tumor triplo negativo

**Pesquisador Responsável:** Dirce Maria Carraro

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

**Valor Concedido:** R\$4.391.787,09

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.910.873,21

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 2/1/2014                      **Término:** 1/31/2018

**Resumo:** Essa proposta engloba aspectos moleculares de risco, de desenvolvimento e progressão do câncer de mama (CaM) usando sequenciamento de próxima geração como abordagem principal. Mutação nos genes de susceptibilidade, BRCA1/BRCA2, é um dos principais fatores de risco associados com o desenvolvimento de CaM. A identificação da causa genética que induz ao risco de desenvolver CaM é crucial para as mulheres serem adequadamente assistidas e inseridas dentro de programas de rastreamento adequados e adoção de medidas preventivas. Nosso grupo tem trabalho em CaM hereditário e resultados prévios baseados em mais de 200 pacientes mostraram que 20% de pacientes com alterações patogênicas, e 80% sem alterações reconhecidas. Pela análise criteriosa dos pedigrees dessas pacientes, fica clara a existência de um fator genético importante que leva ao aumento de risco, e que precisa ser identificado, sendo este um dos objetivos desta proposta. Outro aspecto importante no CaM é a caracterização detalhada de alterações moleculares que ocorrem durante a progressão do câncer de mama, assunto que o grupo já vem contribuindo. A busca por informações mais precisas sobre as alterações moleculares envolvidas na progressão do carcinoma ductal in situ (DCIS) utilizando abordagens mais sensíveis para análise dos estágios pré-invasivos do CaM são promissoras para a identificação de eventos genéticos e moleculares iniciais envolvidos no processo de invasão das células tumorais para os tecidos adjacentes. Já é bastante conhecido a ação orquestrada das células tumorais e do microambiente da invasão para tecidos adjacentes. Assim, um dos projetos desta proposta é investigar as alterações no padrão de expressão gênica em células epiteliais do tumor e as células do microambiente, as mioepiteliais e os fibroblastos; dos dois tipos de lesões pré-invasivas com diferentes potenciais malignos: DCIS puro e componente in situ do DCIS que coexiste com o carcinoma invasivo. Além disso, propomos a identificação de padrão mutacional somático dos dois tipos de lesão. A ideia é identificar biomarcadores associados com risco de progressão do DCIS puro para doença invasiva. Outro aspecto importante e que integra os dados de mutação germinativa e o respectivo tumor, é o papel de mutações no gene BRCA1 no subtipo triplo-negativo (TN) de CaM. Já é sabido que mulheres portadoras de mutação em BRCA2, preferencialmente desenvolvem tumores com receptores hormonais positivos, e mulheres portadoras de mutação em BRCA1 desenvolvem preferencialmente tumores com receptores hormonais negativos, principalmente

os do tipo TN caracterizadas pela ausência de expressão dos receptores hormonais, ER e PR, e não amplificação e/ou a ausência de aumento de expressão de HER-2. TN são tumores mais agressivos e apresentam um pior prognóstico, e para os quais não há nenhuma terapia alvo disponível para tratamento das pacientes. Neste contexto, temos o objetivo neste projeto de caracterizar a prevalência da mutação de BRCA1 nos tumores TN e classifica-las como somática ou germinativa. Além disso, pretendemos investigar o papel da mutação germinativa em BRCA1 no desenvolvimento do tumor TN através da investigação do padrão transcricional e mutacional de amostras TN associadas ou não com mutação germinativa em BRCA1. Todos os dados obtidos serão associados com características clínicas e anatomopatológicas das pacientes sendo que a ideia é criteriosamente sub-classificar o grupo heterogêneo de tumores TN. Por ultimo, esta proposta contempla, de forma exploratória, a detecção de DNA tumoral em plasma de pacientes com câncer de mama, utilizando ferramentas de alta sensibilidade em combinação com informações geradas por sequenciamento paralelo massivo. Nosso interesse, neste sentido é estabelecer um método sensível e acurado para o monitoramento de progressão de doença, especificamente para os pacientes portadores de tumores TN e DCIS puro, com o objetivo a longo prazo de serem inseridos na prática clínica. (AU)



**Título:** Eixo imune-pineal: integrando a biologia do tempo em condições fisiológicas, fisiopatológicas e patológicas

**Pesquisador Responsável:** Regina Pekelmann Markus

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

**Valor Concedido:** R\$3.938.175,39

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.159.351,26

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

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

**Resumo:** O estabelecimento do conceito de um eixo imune-pineal dá subsídio para o entendimento da interação entre as respostas de defesa, recuperação e disfunção com a produção pineal e extra-pineal de melatonina. O objetivo do presente temático é ampliar o entendimento desta relação entre cronobiologia e defesa considerando: 1 - Bases Moleculares que coordenam o Eixo Imune-Pineal; 2 - Aplicação do conceito do eixo imune-pineal em modelos animais de inflamação leve (obesidade e poluição do ar) e parasitose; 3 - Aplicação Clínica do conceito do eixo imune-pineal na discriminação de agressividade/ invasibilidade de gliomas humanos e na predição da eficácia de tratamento com antidepressivos. Empregaremos tecnologia de biologia celular, molecular e respostas funcionais usando cultura de células e de órgãos, modelos animais que mimetizem processos inflamatórios e modelos clínicos. (AU)



**Título:** Filmes nanoestruturados de materiais de interesse biológico

**Pesquisador Responsável:** Osvaldo Novais de Oliveira Junior

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

**Valor Concedido:** R\$6.000.095,72

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.237.232,96

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 5/1/2014

**Término:** 4/30/2019

**Resumo:** Este projeto integrará quatro grupos de diferentes instituições para investigar filmes nanoestruturados de interesse biológico, com ênfase em três tópicos: i) uso de filmes de Langmuir, Langmuir-Blodgett (LB) e vesículas como modelos de membranas celulares, ii) biossensores e iii) detecção de moléculas isoladas (SMD, single molecule detection). Os filmes serão fabricados com as técnicas LB e automontagem por adsorção física, a partir de uma variedade de materiais, e caracterizados por medidas elétricas, microscopias e espectroscopias ópticas (já disponíveis nos Grupos participantes), além de microscopia confocal, reometria de interfaces e elipsometria, com equipamentos a serem adquiridos. Com a expansão do parque de equipamentos e integração de esforços dos Grupos pretende-se abordar problemas científicos relevantes para a nanobiotecnologia. A elipsometria espectroscópica, por exemplo, permite obter parâmetros como constante dielétrica complexa, coeficiente de absorção e espessura dos diferentes tipos de filmes. Já a microscopia por FTIR acoplada à eletroquímica permitirá elucidar os mecanismos de interação entre biomoléculas e superfícies sólidas in situ, contribuindo para o design de novos biodispositivos para diagnóstico. Nos modelos de membrana, o intuito é correlacionar propriedades das moléculas de interesse biológico com suas funções fisiológicas. Para os biossensores, uma plataforma genérica baseada em filmes nanoestruturados será usada para detectar antígenos ou anticorpos em análise clínica de doenças negligenciadas e câncer. Os dados serão processados por métodos de visualização de informação e reconhecimento de padrões. Em SMD, será empregada a espectroscopia de espalhamento Raman amplificado em superfície (SERS) visando à detecção de moléculas de interesse biológico. Em todos os problemas abordados, buscar-se-á sinergia entre os Grupos de pesquisa. (AU)



**Título:** Produção de L-asparaginase extracelular: da bioprospecção à engenharia de um biofármaco antileucêmico

**Pesquisador Responsável:** Adalberto Pessoa Junior

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

**Valor Concedido:** R\$5.621.842,97

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$4.818.384,74

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

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

**Resumo:** Há forte tendência mundial em buscar rotas alternativas para produção de princípios ativos farmacêuticos obtidos por processos biotecnológicos. Contudo, tanto na pesquisa quanto na produção industrial farmacêutica, o Brasil apresenta fraca expressão no cenário mundial. Agravando a situação, fornecedores internacionais de biofármacos para o Brasil estão perdendo o interesse no mercado e descontinuando a produção de diversos desses, principalmente os relacionados ao tratamento onco-hematológico. Nesse contexto, o presente projeto temático propõe a união de diversas competências científicas e tecnológicas para a obtenção de um processo industrialmente viável de produção biotecnológica de L-Asparaginase, biofármaco amplamente utilizado no tratamento de leucemias. Duas grandes frentes serão abordadas: a otimização de processos de produção endógena e heteróloga da enzima, com grupos de bioprospecção de fungos dos mais variados biomas; e a engenharia racional de proteínas que utilizará como scaffold as L-Asparaginases de *Saccharomyces cerevisiae* para estudos comparativos com as isoformas bacterianas atualmente empregadas na terapêutica. Além de obtenção de estruturas cristalográficas que guiarão as mutações sítio-dirigidas, mutações randômicas produzidas por evolução sintética de proteínas serão avaliadas. Para melhorar aspectos de estabilidade, biodisponibilidade, toxicidade e alergenicidade, problemas observados com as formulações bacterianas, serão utilizadas diversas abordagens nanotecnológicas como peguilação e encapsulação em vesículas poliméricas. A proposta pretende gerar um biofármaco produzido nacionalmente. (AU)



**Título:** Consequências de deficiências de reparo de lesões no genoma

**Pesquisador Responsável:** Carlos Frederico Martins Menck

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

**Valor Concedido:** R\$4.686.841,34

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$3.074.607,48

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 11/1/2014 Término: 10/31/2019

**Resumo:** O material genético está sob constante agressão do meio ambiente ou mesmo por subprodutos do metabolismo celular, que induzem lesões na molécula de DNA. As células apresentam várias respostas que as protegem dessas lesões, incluindo sua remoção através de mecanismos de reparo de DNA, ou tolerância a lesões, de forma que o material genético possa ser replicado ou transcrito, apesar dos danos. Nosso grupo tem desenvolvido trabalhos no sentido de compreender como atuam os mecanismos e respostas celulares que mantêm a estabilidade genômica, assim como as consequências de lesões não removidas para as células e organismos. A importância desses sistemas para o funcionamento celular é atestada pelo alto grau de conservação evolutiva destes e, em seres humanos, dramaticamente ilustrada pela existência de problemas genéticos relacionados a defeitos em mecanismos de reparo de DNA ou comprometimento das respostas às lesões, que resultam em fenótipos clínicos com alta frequência de carcinogênese, problemas no desenvolvimento, neurodegeneração e envelhecimento precoce. Assim, parte importante deste projeto foca estudos em células humanas, sobretudo aquelas derivadas de pacientes com deficiências em mecanismos de reparo de DNA, como é o caso xeroderma pigmentosum (XP), síndrome de Cockayne (CS), tricotiodistrofia (TTD), além de outras síndromes identificadas mais recentemente. Em um dos subprojetos propostos, pretendemos investigar efeitos dos componentes UV da luz solar. O mecanismo de formação de lesões no genoma pela irradiação UVA, por exemplo, não é completamente compreendido e tampouco as respostas celulares a esses danos, sobretudo em relação a morte ou mutagênese. Dada a importância de processos oxidativos na geração de lesões endógenas nas células, as respostas que levam a diferentes tipos de morte celular após a indução de estresse oxidativo serão investigados em células com deficiências em reparo de DNA, buscando diferenças celulares que simulem os diferentes fenótipos clínicos de pacientes com neurodegeneração. Neste projeto pretendemos também investigar os processos celulares que permitem a replicação no genoma lesado. Abordagens de sequenciamento de nova geração (NGS) estão sendo propostas para estudos de mutagênese e também identificação de mutações e diagnóstico molecular de pacientes brasileiros com XP ou outras doenças relacionada a reparo de DNA. Esses estudos podem trazer dados interessantes das causas de determinados fenótipos clínicos, além de auxiliar os pacientes e seus familiares, com o reconhecimento da doença, possibilitada pelo diagnóstico molecular. Destacamos nesses estudos pacientes XP da região de Goiás, devido à alta frequência observada na região de Faina, onde a incidência é a maior do

mundo devido ao isolamento geográfico e casamentos consanguíneos. Ainda neste projeto, pretendemos também estudar como as células humanas respondem a agentes quimioterápicos para câncer, para compreender os mecanismos de reparo envolvidos nas lesões induzidas por essas substâncias e em busca de alternativas terapêuticas que possam potencializar o combate às células tumorais. Finalmente, neste projeto pretendemos também estudar genes relacionados a reparo de DNA em bactérias de interesse básico (*Caulobacter crescentus*) ou médico (*Pseudomonas aeruginosa*). No caso da primeira, trata-se de um modelo excelente para estudos de genética bacteriana, e daremos continuidade à identificação da função de novos genes envolvidos na resposta a danos no DNA já iniciada anteriormente por nosso grupo, com sucesso. Com o modelo de *P. aeruginosa*, pretendemos investigar o envolvimento de genes de tolerância e reparo de DNA na resposta aos compostos antimicrobianos, bem como na mutagênese que leva ao surgimento de resistência a estes agentes. (AU)



**Título:** Novos aspectos funcionais dos eicosanóides

**Pesquisador Responsável:** Lúcia Helena Faccioli

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

**Valor Concedido:** R\$6.820.964,22

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.600.822,27

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 12/1/2014 Término: 11/30/2019

**Resumo:** Nos últimos anos novas funções dos Eicosanóides (EICs) têm sido descritas, mas há ainda muito a ser pesquisado sobre estes lipídeos. Sendo assim, este Projeto Temático tem como finalidade explorar novos aspectos dos EICs em seis subprojetos distintos e inovadores. Investigaremos a produção e funções dos EICs em cinco deles: (i) Investigação do envolvimento dos eicosanóides na depressão induzida por estresse crônico imprevisível; (ii) Perfil de ativação de macrófagos e metabolismo de eicosanóides nas atividades celulares associadas a tumores; (iii) Relação entre ativação do inflamassoma, produção de mediadores lipídicos, inflamação pulmonar e morte induzida por veneno de escorpião; (iv) Participação do receptor de hidrocarbonetos de arila na polarização de células Treg, Th17 e Th22 e na produção de eicosanóides na infecção experimental por *Histoplasma capsulatum*; (v) Avaliação da participação dos metabólitos da 5-lipoxigenase na infecção pulmonar induzida por *Achromobacter xylosoxidans*. Por fim, o subprojeto (vi) Lipidoma de eicosanóides dos leucócitos de indivíduos hígidos, tem como objetivo determinar os valores de referência da produção de EICs por leucócitos de indivíduos hígidos, que futuramente serão utilizados como base de comparação com a produção de EICs em diversas condições patológicas. Este Temático será executado por uma equipe multidisciplinar, multi-institucional, e transnacional, com competências comprovadas nas diferentes áreas dos subprojetos interligados por um mote comum, que é o estudo de novos aspectos funcionais dos EICs. Além disso, pretendemos ainda estabelecer um núcleo de referência para identificação de EICs, por espectrometria de massas. (AU)



**Título:** Identificação de vias endógenas para o controle da inflamação

**Pesquisador Responsável:** Sandra Helena Poliselli Farsky

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

**Valor Concedido:** R\$3.023.483,50

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.832.409,82

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

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

**Resumo:** A inflamação é uma resposta primordial, complexa e altamente conservada na escala evolutiva do sistema imune inato a uma lesão física, a exposição a xenobióticos e a infecções, com o intuito de promover a homeostasia. Ainda, a inflamação é fundamental para algumas condições especiais do organismo, como para o sucesso da gestação, e na obesidade. O objetivo final da inflamação não é somente exterminar os agentes lesivos do microambiente acometido, mas, quando necessário, estimular o processo de cicatrização. Em casos de ineficácia ou exacerbação destes fenômenos, as lesões teciduais e as infecções podem não ser efetivamente controladas, com conseqüente prejuízos ao tecido afetado e riscos para o organismo, e, assim, falhas no controle do processo inflamatório estão envolvidas na gênese de uma diversidade de doenças. Apesar da inflamação ser um processo altamente estudado, os mecanismos de indução e resolução do processo precisam ser melhor elucidados, em especial para identificar alvos para a terapêutica. Nós e outros pesquisadores, entre os quais os nossos colaboradores Dr. Egle Solito e Dr. Mauro Perretti - do William Harvey Research Institute, School Medical and Dentistry, Queen Mary University of London (WHRI-SMD-QMUL, UK), temos mostrado a relevância da Anexina A1 (ANXA1), uma proteína secretada pela ação dos glicocorticóides endógenos, em diferentes sistemas biológicos, o que tem fornecido evidências sólidas para propor as vias de ativação da ANXA1 como alvos importantes para terapêutica anti-inflamatória. Nosso laboratório ainda tem investigado as ações moduladoras de outros compostos endógenos, como os receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR) e do receptor periférico para benzodiazepínicos, conhecido como TSPO - translocator protein. Ativação destes receptores modula funções de neutrófilos e, intrigantemente as expressões ou ações de ambos parecem ser controlados pelos glicocorticóides endógenos e pela ANXA1. Com base nos resultados preliminares do nosso grupo, este projeto temático tem por objetivo:1) Investigar os mecanismos moleculares de ação da ANXA1 no controle das ações de neutrófilos, macrófagos e células da glia, focando no controle da granulopoese, e a conexão com os receptores TSPO e PPAR na inflamação periférica e do sistema nervoso central; 2) Investigar o mecanismo molecular das ações da ANXA1 no controle da inflamação durante o processo reprodutivo;3) Investigar o papel do TSPO no controle da proliferação e diferenciação em adipócitos, responsáveis por regular a fisiologia do peso corporal. Em conjunto, os objetivos do presente projeto contribuirão para a identificação de novos alvos terapêuticos, e novas moléculas para a

inovação do tratamento da inflamação, bem como para novas formulações farmacêuticas. Para tanto, esta solicitação está sendo realizada em um projeto temático, visto que é amplo, requer expertises diversas e participação de um grupo multidisciplinar, com colaborações com grupos de excelência nacionais e internacionais, para atingir os seus resultados e, essencialmente, o seu sucesso. Este projeto será sediado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF-USP). A proposta de pesquisa e ensino do Departamento compreende o esclarecimento dos mecanismos envolvidos na gênese de diferentes doenças de origem inflamatórias/infecciosas, hematológicas e neoplásicas, no sentido de fornecer bases para desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas. Esta é a temática do programa de pós-graduação do departamento - Farmácia - modalidade análises clínicas - avaliado como nota 7 pela CAPES na área da Farmácia. Desta forma, este projeto se insere dentro das metas do Departamento no ensino e na pesquisa. (AU)



**Título:** Indivíduos com alto risco para desenvolvimento de injúria renal aguda em contextos clínicos relevantes: estudo prospectivo sobre aspectos epidemiológicos, diagnósticos e prognósticos

**Pesquisador Responsável:** Emmanuel de Almeida Burdmann

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

**Valor Concedido:** R\$6.642.416,43

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.221.049,27

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 2/1/2015                      **Término:** 1/31/2020

**Resumo:** Injúria renal aguda (IRA) é síndrome de prevalência e incidências crescentes, acarretando altas mortalidades hospitalar e tardia, prolongamento da internação, elevação do custo de tratamento e desenvolvimento de doença renal crônica (DRC). Considera-se que este fenômeno ocorra em nível mundial, embora dados epidemiológicos de países em desenvolvimento sejam relativamente escassos. De fato, a epidemiologia da IRA assume particularidades bimodais em países em desenvolvimento. Em grandes centros urbanos, os pacientes com IRA têm características semelhantes ao dos países desenvolvidos: pacientes graves, idosos, infectados e com múltiplas insuficiências orgânicas, usualmente internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Em contraste, em áreas rurais e pequenos centros populacionais, a IRA acomete pacientes jovens, previamente saudáveis e sua etiologia está associada à desidratação, doenças infecciosas, acidentes por animais peçonhentos ou medicamentos naturais. Recentemente, três novas definições de IRA foram propostas (RIFLE, AKIN e KDIGO), todas fundamentadas em pequenos aumentos abruptos da creatinina sérica ou diminuição do volume urinário. No entanto, a elevação da creatinina frequentemente ocorre tardiamente em relação ao momento da lesão renal, prejudicando a instalação de manobras preventivas. Assim, tem-se procurado intensamente biomarcadores capazes de detecção precoce e sensível de lesão renal, de forma semelhante ao que ocorre com a troponina cardíaca. Visa-se também caracterizar se estes biomarcadores estão associados ao prognóstico destes pacientes. A detecção precoce de lesão renal e mensuração correta da função renal é particularmente importante em pacientes e/ou situações de alto risco de IRA. Este conjunto de projetos de pesquisa visa suprir lacunas importantes no conhecimento da IRA em pacientes de alto risco (UTI, Emergência Clínica, trauma, câncer, grandes cirurgias não cardíacas, uso de cisplatina, e desidratação associada a trabalho exaustivo). Eles incluem a comparação dos três novos critérios diagnósticos utilizados prospectivamente, análise da eficácia dos biomarcadores de lesão renal para detecção precoce de IRA e seu papel no prognóstico destes pacientes, estudo dos mecanismos de alteração da função renal em condições de desidratação associada a trabalho exaustivo e análise das fórmulas para determinar a função renal de pacientes com câncer. Será possível identificar a incidência e/ou prevalência de IRA entre populações socioeconomicamente vulneráveis na nossa realidade, incluindo pacientes graves da região

norte e cortadores de cana. Os resultados obtidos constituirão importantes ferramentas para planejamento de alocação de recursos e desenvolvimento de campanhas preventivas de IRA em nosso meio e constituirão a maior amostra de IRA obtida prospectivamente no Brasil. (AU)



**Título:** Utilização de nanocarreadores contendo fármacos fotossensibilizantes e outros ativos aplicados à terapia celular e tratamento de patologias do sistema nervoso central

**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\$3.165.285,76

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$884.990,34

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 6/1/2015                      **Término:** 5/31/2020

**Resumo:** O sistema nervoso central (SNC) é constituído por astrócitos (50%), oligodendrócitos (40%), micróglia (5%) e células endoteliais (5%), os quais oferecem o suporte estrutural e funcional para os neurônios. Em especial os tumores da glia (glioma ou glioblastoma) estão entre as neoplasias mais comuns do SNC adulto e surgem a partir de astrócitos, oligodendrócitos e seus precursores. O glioblastoma multiforme (GBM) é o tipo mais agressivo e freqüente desses tumores. Outro problema grave que acomete o SNC é o chamado acidente vascular cerebral (AVC), o qual é causado pela redução do suprimento sanguíneo, resultando no decréscimo da oferta de oxigênio e glicose em uma área do cérebro. Um terceiro problema grave é a presença de sangue no espaço subaracnoideo devido à hemorragia meníngea, o que leva ao vasoespasm das artérias cerebrais. Todos os tratamentos existentes atualmente para os acometimentos cerebrais aqui relatados são pouco eficazes, resultando em um grande número de pacientes com seqüelas neurológicas graves ou mortes. Por isso, existe a necessidade de desenvolver uma abordagem terapêutica mais efetiva. Este projeto está basicamente dividido em cinco subprojetos, sendo três relacionados ao glioblastoma, um relacionado ao vasoespasm cerebral e outro referente à isquemia cerebral focal. Os estudos propostos neste projeto nos parecem de extrema relevância, visto que a utilização de novas tecnologias, em um tema já explorado, mas, com pouco sucesso, parece ser a chave para a descoberta de novas estratégias terapêuticas. Logo, a linha mestra comum que une todas as propostas é a combinação de Nanotecnologia, Fotoprocesso e Terapia Celular para o tratamento de patologias do SNC. (AU)



**Título:** Identificação e caracterização de mecanismos envolvidos no controle de massa e regeneração do músculo estriado esquelético

**Pesquisador Responsável:** Anselmo Sigari Moriscot

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

**Valor Concedido:** R\$2.550.834,15

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.428.554,98

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 7/1/2015

**Término:** 6/30/2020

**Resumo:** O projeto contém propostas que conjuntamente visam a compreensão de mecanismos celulares e moleculares que controlam a massa e regeneração do músculo estriado esquelético. O conhecimento destes processos é de suma importância para que novas estratégias terapêuticas possam ser definidas, visando à manutenção da função muscular, com consequente melhoria da qualidade de vida. Cabe ressaltar que existem certas condições clínicas que envolvem severa perda de massa muscular esquelética tais como: na lesão nervosa periférica, longos períodos de imobilização, envelhecimento avançado e em doenças envolvendo estresse metabólico extremo como AIDS, sepsis e cancer. Além disso, a manutenção da massa muscular esquelética também é fundamental para a homeostase, incluindo desde atividades de vida diária (posicionamento e movimentação do esqueleto), até aspectos sistêmicos importantes como termogênese, balanço energético e resposta imune. A capacidade regenerativa também é um aspecto fundamental na fisiologia muscular, não somente para reparar grandes extensões de lesão mas, de forma importante, também para realizar reparos dos danos (microlesões) nas fibras musculares provocados pelas atividades de vida diária. A perda gradual da capacidade de reparo no envelhecimento é um fator chave que leva à inviabilidade das fibras musculares e consequentemente à perda de massa e força muscular. Portanto em determinadas situações o controle da massa e regeneração musculares são processos interdependentes. Este projeto trabalha em duas frentes que se complementam e se interrelacionam. Uma das frentes se alinha com a identificação e caracterização de mecanismos (subprojetos 1, 2 e 3) envolvidos em plasticidade muscular. Em outra frente a estratégia será utilizar um agente anti-atrófico (leucina) e outro atrófico (hormônio tireoideano) como modelos para identificar possíveis processos/moléculas alvo, criando subsídios para o potencial desenvolvimento de estratégias terapêuticas futuras (subprojetos 4, 5, 6, 7 e 8). (AU)



**Título:** Epidemiologia e genômica de adenocarcinomas gástricos no Brasil

**Pesquisador Responsável:** Emmanuel Dias Neto

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

**Valor Concedido:** R\$6.048.709,69

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.033.948,98

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 8/1/2015                      **Término:** 7/31/2020

**Resumo:** O adenocarcinoma gástrico (AdG) é um dos tumores com maiores índices de mortalidade. Apesar de possuir patogenia bem determinada, o conhecimento atual dos mecanismos moleculares que promovem sua gênese e evolução ainda não se traduziu em impacto significativo sobre o diagnóstico, tratamento ou novas modalidades terapêuticas que fossem capazes de alterar o curso natural da doença. Este projeto visa aumentar de modo significativo o conhecimento acerca desta patologia, com enfoque na população brasileira, atualizando a sua epidemiologia. Agregaremos informação multidisciplinar relativa a novos agentes etiológicos e buscaremos alterações moleculares da doença familiar ou de ocorrência em idades precoces, investigando marcadores de resposta à quimioterapia neoadjuvante e pesquisando fatores relacionados ao prognóstico e diversidade de seus diferentes tipos histopatológicos - sempre buscando obter algum impacto no diagnóstico e na terapia dos pacientes. Para tal, estruturamos uma rede colaborativa envolvendo centros em São Paulo, Fortaleza, e Belém, onde coletaremos dados epidemiológicos detalhados de mais de 2000 pessoas. Para as amostras do AC Camargo além dos questionários, coletaremos fluidos biológicos e tecidos que serão analisados com técnicas modernas de patologia, metagenômica, genômica, epigenômica. Analisaremos vesículas extracelulares e células tumorais circulantes e todos os dados serão avaliados dentro de um contexto de ancestralidade genômica, fundamental para uma população miscigenada como a brasileira. Nosso objetivo final é contribuir para que os pacientes desta doença, com desfecho atual quase sempre letal, tenham tratamento mais eficiente. (AU)



**Título:** Sistemas de liberação sustentada e direcionada de fármacos para o tecido epitelial

**Pesquisador Responsável:** Renata Fonseca Vianna Lopez

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

**Valor Concedido:** R\$3.540.757,83

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$2.428.840,51

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 9/1/2015

**Término:** 8/31/2020

**Resumo:** O objetivo deste projeto é estabelecer uma plataforma para o desenvolvimento de sistemas de liberação tópicos que garantam a liberação sustentada e direcionada de fármacos para o tecido epitelial que forma a pele e a córnea. O planejamento de sistemas de liberação de fármacos para o tratamento tópico deve levar em consideração a integridade do epitélio onde serão aplicados, a camada deste epitélio na qual a enfermidade está inserida, as características físico-químicas das substâncias que se pretende administrar e a velocidade que essas substâncias devem ser liberadas para terem a ação pretendida. Devido à complexidade em se correlacionar todas essas variáveis, o projeto está dividido em 2 partes. Na primeira delas serão desenvolvidos sistemas de liberação para a aplicação em epitélios não íntegros, visando o tratamento de feridas crônicas. O mercado atual carece de produtos que aliem a veiculação de substâncias ativas nas várias etapas do processo de cicatrização, a liberação programada dessas substâncias e a proteção física e microbiológica das feridas. Desta forma, a primeira parte do projeto propõe o desenvolvimento de sistemas de liberação para macromoléculas em uma etapa, usando carreadores à base de fibroína, e para moléculas pequenas, mas associadas num mesmo sistema, em outra etapa. A segunda parte do projeto visa o desenvolvimento de sistemas de liberação para a aplicação em epitélios íntegros e queratinizados, como os tumores cutâneos, onde é necessário extrapolar a barreira queratinizada e levar grandes quantidades da substância ativa, liberada por longo períodos, para as camadas do epitélio que carecem de tratamento. Nesta parte do projeto, a influência da iontoforese e do ultrassom na velocidade de liberação de fármacos incorporados em sistemas líquido-cristalinos será explorada pela primeira vez. (AU)



**Título:** Sequenciamento completo do exoma, Paired-end RNA e genoma: novos insights sobre a natureza genética do câncer de tireóide na idade adulta e na faixa etária pediátrica e aplicações na prática clínica

**Pesquisador Responsável:** Janete Maria Cerutti

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

**Valor Concedido:** R\$4.054.158,91

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.652.693,79

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

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

**Resumo:** A prevalência das lesões nodulares identificadas na tireoide depende de vários fatores como a idade, população estudada, sexo e do método de avaliação utilizado. Devido ao uso da ultrassonografia de alta resolução, capaz de detectar nódulos a partir de 2 mm, a prevalência dos nódulos da tireoide tem aumentado, podendo chegar a 67%. Como consequência do aumento no diagnóstico do nódulo, também observamos um aumento na incidência do câncer da tireoide. Atualmente é o tumor cuja incidência mais cresceu no mundo. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (Inca), as neoplasias da tireoide representam 5,6% dos casos de câncer nas mulheres, sendo, atualmente, o quarto tipo de câncer mais frequente na população adulta feminina Brasileira. Sugere-se que esta tendência está diretamente relacionada ao aumento da frequência do carcinoma papilífero da tireoide e suas variantes. De fato, aproximadamente 50% do aumento foi às custas do diagnóstico dos microcarcinomas papilíferos (tumores <math>d1</math> cm). Semelhante ao de adulto, as taxas de incidência do câncer de tireoide pediátrico também têm aumentado, sendo o tipo histológico papilífero o mais prevalente. Assim, este projeto abordará problemas clínicos relacionados ao diagnóstico e prognóstico dos nódulos da tireoide. Prevê inicialmente identificar novos eventos genéticos associados a gênese de diferentes subtipos de carcinoma da tireoide e que possam ser utilizados como marcadores capazes de auxiliar na distinção pré-cirúrgica dos nódulos comumente classificados como indeterminado que ocorrem na idade adulta ou na faixa etária pediátrica. Acreditamos que a identificação destes novos marcadores possibilitará o desenvolvimento de um teste de diagnóstico com sensibilidade e especificidade superior aos testes atualmente disponíveis. Ainda, almeja identificar marcadores capazes de prever o prognóstico dos nódulos da tireoide, sobretudo dos microcarcinomas papilíferos. Pretende também contribuir na determinação dos eventos genéticos associados a gênese e progressão do carcinoma medular da tireoide que ocorrem na forma esporádica e hereditária. Como estratégia na identificação de novas mutações somáticas recorrentes e/ou eventos de fusão gênica, utilizaremos sequenciamento completo do exoma e/ou do RNA (paired-end RNA Sequencing) ou Target Ressequencing, uma vez que 85% das alterações associadas a doenças estão localizadas nas regiões codificadoras dos genes. Estas estratégias têm obtido altos índices de sucesso na identificação de genes associados a doenças,

principalmente no câncer. Além da identificação de novos eventos, este projeto também visa a caracterização das vias de sinalização associadas a novos genes e novas mutações previamente identificadas pelo grupo no câncer de tireoide. Trata-se de uma proposta inovadora cujos resultados podem ter aplicação clínica imediata, bem como, auxiliar na identificação de novas vias de sinalização associadas a gênese e progressão dos tumores da tireoide e, conseqüentemente, abrir novas perspectivas para terapia alvo. (AU)



**Título:** Projeto temático em medicina translacional: nanopartículas que se ligam a receptores de lipoproteínas no tratamento da aterosclerose, do infarto agudo de miocárdio, do pós-transplante de coração, do câncer e da endometriose

**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\$8.657.470,87

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.997.371,67

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 11/1/2015

**Término:** 10/31/2020

**Resumo:** Previamente mostramos que, quando injetadas na circulação, nanoemulsões lipídicas (LDE) sem proteína e de composição parecida com a das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são capazes de veicular quimioterápicos, concentrando-os nos tumores malignos e sítios de inflamação. A veiculação desses fármacos na LDE diminui drasticamente sua toxicidade, sem perda da ação antitumoral, como mostramos em estudos com pacientes usando carmustina, paclitaxel e etoposídeo associados à LDE. Em modelos animais, quimioterápicos veiculados na LDE reduziram as lesões da aterosclerose, a artrite reumatóide e a doença do enxerto pós-transplante cardíaco, abrindo novas aplicações para os quimioterápicos. Neste projeto, desenvolveremos novas preparações de LDE-quimioterápico para aumentar a abrangência terapêutica do sistema, que serão testadas no tratamento do infarto agudo do miocárdio induzido em rato e em coelhos com transplante cardíaco. Em estudo clínico duplo-cego e controlado por placebo, o tratamento com LDE-paclitaxel na doença coronária crônica será avaliado. Em estudos fase 2, LDE-paclitaxel será testado em pacientes com carcinoma avançados e refratários ao tratamento convencional, de mama, ovário, próstata e de pulmão, bem como em pacientes com carcinoma de mama ulcerado, com fins paliativos, e em esquema quimioterápico neo-adjuvante (TAC) de tumor de mama. Portanto, baseados em sólidas evidências anteriores, pretendemos desenvolver e consolidar uma vasta plataforma para otimizar a quimioterapia do câncer e introduzir o arsenal de quimioterápicos anticâncer na terapêutica de outras doenças degenerativas. O sistema de nanoemulsões será usado para explorar o metabolismo da HDL em indivíduos idosos com ou sem doença cardiovascular, na procura de novos biomarcadores de longevidade e envelhecimento saudável. (AU)



**Título:** Caracterização do envolvimento do sensor de nutrientes mTOR no desenvolvimento de doenças metabólicas crônicas associadas à obesidade

**Pesquisador Responsável:** William Tadeu Lara Festuccia

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

**Valor Concedido:** R\$2.523.055,90

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.439.784,49

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 11/1/2015 Término: 10/31/2020

**Resumo:** O crescimento exponencial da obesidade no mundo tem como consequência principal o aumento da incidência de diversas doenças diretamente associadas ao excesso de massa adiposa como o diabetes do tipo 2, síndrome metabólica, arteriosclerose, hipertensão arterial, esteatose hepática e alguns tipos de câncer. Nosso laboratório tem se dedicado intensamente no estudo dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento e manutenção da inflamação crônica e desarranjos metabólicos característicos da obesidade e doenças crônicas associadas, com ênfase no envolvimento dos sensores de nutrientes. Mais especificamente no presente projeto, nós investigaremos em 4 programas de pesquisas inter-relacionados o envolvimento dos sensores de nutrientes e fatores de crescimento complexos 1 e 2 da mTOR: 1- nas alterações de adiposidade e metabolismo do tecido adiposo branco (TAB) associado à obesidade; 2- no desenvolvimento da inflamação crônica de baixa intensidade associada à obesidade; 3- no desenvolvimento da resistência à insulina, esteatose hepática e hepatocarcinoma associados à obesidade; e 4- no recrutamento, aumento da capacidade termogênica e ativação do tecido adiposo marrom (TAM) e browning do TAB. (AU)



**Título:** Avanços na compreensão da fisiopatologia da hiperplasia macronodular adrenocortical primária - PMAH (GP-PMAH)

**Pesquisador Responsável:** Maria Candida Barisson Villares Fragoso

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

**Valor Concedido:** R\$1.384.448,54

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$713.213,32

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** Início: 2/1/2016 Término: 1/31/2019

**Resumo:** Síndrome de Cushing (SC) resulta de excesso crônico de cortisol e representa um arquétipo da síndrome metabólica (SM). A SM é uma condição definida como um complexo de componentes interligados de fatores de risco cardiovascular, tais como: obesidade, diabetes, HA e dislipidemia. Cerca de 2/3 dos pacientes com SC apresentação SM. A PMAH é uma causa de CS, geralmente diagnosticada entre 5 e 6 décadas. A duração da exposição e o excesso de cortisol e afinidade ao seu receptor são fatores de risco cardiovascular. A mortalidade é maior em pacientes que não receberam tratamento para o hipercortisolismo do que em pacientes curados, portanto, é imperativo o diagnóstico e tratamento precoces. O grupo do Prof. Jérôme Bertherat (França) e o grupo da Prof. Maria CBV Fragoso (Brasil), usando diferentes abordagens moleculares, identificamos o gene ARMC5 relacionado com PMAH em formas familiares e esporádicas. Mutações germinativas ocorreram em 55% dos casos familiares e em 21% dos esporádicos. O único estudo funcional do ARMC5 foi realizado pelo grupo francês em cultura de células de câncer de adrenal (NCI) os autores observaram a correlação com efeitos apoptóticos. Temos armazenado um banco de tecidos hiperplásico adrenal (em nitrogênio líquido – 180C) e de culturas de células, de pacientes com PMAH. Esta é uma oportunidade de desenvolver um estudo colaborativo para caracterizar essas culturas e realizar novos estudos funcionais em células de nódulos hiperplásicos com e sem mutações no ARMC5. (AU)



**Título:** Anticorpos monoclonais recombinantes para uso terapêutico

**Pesquisador Responsável:** Ana Maria Moro

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

**Valor Concedido:** R\$3.188.017,45

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$838.523,06

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência:** **Início:** 4/1/2016 **Término:** 3/31/2021

**Resumo:** Os anticorpos monoclonais (mAbs), pela sua fina especificidade de ligação ao alvo, representam grande sucesso terapêutico e de mercado. Atualmente existem 48 mAbs aprovados para uso clínico no mundo, sendo 26 dirigidos ao tratamento de câncer, 10 para doenças auto-imunes, 12 para outras situações clínicas e ainda centenas em diferentes estágios de ensaio clínico. Nas últimas décadas foram desenvolvidas tecnologias que possibilitaram o estado da arte, incluindo os anticorpos quiméricos, humanizados e humanos. O presente projeto temático contempla o desenvolvimento e obtenção de mAbs recombinantes em vários formatos, por várias tecnologias, para diferentes aplicações clínicas: (1) variantes de fragmentos Fab anti-digoxina gerados por phage display, com potencial de aplicação no controle da intoxicação por digitálicos; (2) mAbs humanizados anti-CD3 para utilização na indução de tolerância ao transplante e controle de doenças auto-imunes, como diabetes tipo 1; (3) mAb biosimilar anti-TNF± com o desdobramento de mAb biobetter para o tratamento de artrite reumatóide e outras doenças auto-imunes; (4) humanização de um mAb anti-FGF2, que demonstrou, na versão murina, redução de nódulos e de vascularização de melanomas em camundongos; (5) biblioteca de sequências de anticorpos humanos; (6) mAb humanos neutralizantes anti-toxoide tetânico como produto e modelo para implantar tecnologia e desenvolver outros mAbs humanos, visando propor substituição de soros policlonais heterólogos por monoclonais específicos. Além da geração de linhagens celulares, seleção e caracterização analítica de clones de anticorpos com potencial terapêutico, o projeto propõe o desenvolvimento de processos pela seleção de meios e modos de cultura, visando produtividade e estabilidade com qualidade para escalonamento. (AU)



**Título:** Proteína tirosina fosfatase de baixo peso molecular em câncer de cólon retal: da bancada à geração de produto

**Pesquisador Responsável:** Carmen Veríssima Ferreira

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

**Valor Concedido:** R\$2.540.026,01

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$1.170.482,64

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

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

**Resumo:** Ao longo da última década, os grupos liderados pelos professores Carmen Veríssima Ferreira (Unicamp) e Maikel Peppelenbosch (Rotterdam) adquiriram expertise no estudo de vias de transdução de sinal para o entendimento da biologia de tumores, definição de mecanismos de ação de substâncias com potencial antitumoral e identificação de alvos moleculares visando a diminuição da agressividade e resistência de células tumorais, bem como indicadores de prognóstico e predição dos pacientes que poderiam se beneficiar da modulação dos alvos identificados. Nesse contexto, ao investigarmos linhagens de células e amostras de pacientes com tumores de próstata e cólon retal, identificamos a proteína tirosina fosfatase de baixo peso molecular (LMWPTP) como um dos indicadores da agressividade e do potencial de metástase. No entanto, ainda falta desvendar as bases moleculares que expliquem a ação pró-metastática desta fosfatase. Para isso, câncer de cólon retal (CRC) foi escolhido como modelo de estudo pelas seguintes razões: disponibilidade de um conjunto de linhagens de CRC com diferentes níveis de expressão da LMWPTP, além disso, já possuímos um banco de microRNAs obtidos de amostras fecais de pacientes, uma vez que os grupos envolvidos fazem parte do Programa Nacional Holandês de Triagem de CRC. Assim, o projeto temático abordará 4 questões: 1) A LMWPTP pode controlar a biogênese e composição (proteínas e microRNAs) dos exossomos derivados das células CRC? 2) A LMWPTP pode influenciar na eficiência de interação entre células de CRC e plaquetas (primeira etapa de disseminação hematogênica)? Se sim, poderia explicar, em parte, a ação pró-metastática desta fosfatase; 3) A LMWPTP e/ou microRNAs, modulados por esta enzima, poderiam ser usados como biomarcadores (amostras fecais) para o diagnóstico, prognóstico e monitoramento do tratamento?; 4) A formulação farmacêutica contendo o 3-bromopiruvato poderia diminuir a formação de agregados entre células tumorais e plaquetas, além de afetar a liberação de exossomos contendo fatores pró-metastáticos? Desta forma, destacamos as principais contribuições deste projeto: identificação de novos biomarcadores que possam ser detectados sem a necessidade de biópsia - os métodos mais utilizados para o diagnóstico precoce do CRC são pesquisa de sangue oculto nas fezes e colonoscopia. Embora estes testes têm melhorado as taxas de sobrevivência frente ao CRC, a pesquisa de sangue oculto tem baixa sensibilidade e a colonoscopia é cara e invasiva. Portanto, inovação em biomarcadores e métodos mais baratos, menos invasivos e mais precisos se tornam altamente relevantes; caso demonstramos que a LMWPTP das células CRC seja importante para

a interação das mesmas com as plaquetas, a LMWPTP pode ser um alvo terapêutico para inibição do primeiro estágio de disseminação hematogênica das células de CRC - a eficiência da disseminação das células tumorais depende, em parte, da capacidade das mesmas formarem êmbolos mistos com elementos figurados do sangue, principalmente plaquetas; desenvolvimento de formulação farmacêutica contendo 3- bromopiruvato (3BP) encapsulado em exossomos derivados de células normais de cólon - apesar do grande potencial do 3BP como antitumoral, inclusive em humanos, o mesmo falhou nas triagens clínicas devido ao efeito tóxico sobre hemáceas, portanto, formulações que diminuam ou previnam este efeito colateral são altamente desejáveis. Além disso, o tratamento do CRC metastático ainda é um desafio para a medicina, portanto, novos protocolos terapêuticos são relevantes. Finalmente, vale ressaltar que por se tratar de uma cooperação entre Brasil-Holanda, prevemos ações para impactar as instituições envolvidas: duas reuniões para acompanhar o andamento do projeto; treinamento para os membros dos grupos envolvidos e estabelecimento de novas parcerias para aumentar a diversidade de pacientes. (AU)



**Título:** Interação entre alvos terapêuticos emergentes e vias de desenvolvimento associadas à tumorigênese: ênfase em neoplasias da criança e do adolescente

**Pesquisador Responsável:** Luiz Gonzaga Tone

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

**Valor Concedido:** R\$4.928.585,45

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$349.254,89

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

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

**Resumo:** Atualmente, com o tratamento intensivo multimodal, 20% das crianças e adolescentes com câncer ainda vão a óbito devido à doença e mais de 40% dos sobreviventes desenvolverão sequelas que afetarão a vida adulta desses pacientes. Desta forma, novos tratamentos efetivos e seguros para crianças com câncer são necessários para aumentar a taxa de cura, diminuir os efeitos tóxicos associados com os tratamentos atuais e assim minimizar os riscos de efeitos a longo prazo nos sobreviventes. A biologia das neoplasias pediátricas está intrinsicamente associada com a desregulação das vias de sinalização que controlam o desenvolvimento embrionário normal. Entre estas vias estão a WNT, a SHH, a NOTCH, e TGF- $\beta$ , as quais também desempenham papel importante na carcinogênese e estão envolvidas nos processos de quimio- e radio-resistência tumoral. O estudo destas vias dentro do contexto da biologia das neoplasias pediátricas pode constituir um novo campo na identificação de genes alvos e na compreensão dos efeitos em longo prazo causado pelas diferentes modalidades de tratamento dos tumores infantis. Assim, este projeto tem como objetivo inicial a identificação de redes de coexpressão associadas com módulos transcrpcionais das vias de desenvolvimento acima citadas em diferentes tumores pediátricos (meduloblastoma, ependimoma, sarcoma de Ewing e carcinoma adrenal). A partir destes dados os genes considerados alvos terapêuticos (aqueles previamente estudados pelo nosso grupo, os que tenham valor terapêutico e/ou prognóstico estabelecido pela literatura científica ou genes que apresentem um valor científico promissor para o tumor estudado) serão validados e posteriormente investigados em modelos in vitro e in vivo através de diferentes técnicas celulares e moleculares. Esta investigação poderá fornecer novas perspectivas moleculares, tanto para elucidar os mecanismos específicos envolvidos na biologia dos tumores pediátricos, quanto para a identificação de novas estratégias terapêuticas para o tratamento deste grupo de pacientes. (AU)



**Título:** Câncer e coração: novos paradigmas de diagnóstico e tratamento

**Pesquisador Responsável:** Carlos Eduardo Negrão

**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\$8.490.627,70

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$658.629,15

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 11/1/2016 **Término:** 10/31/2021

**Resumo:** Apesar do ininterrupto desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento do câncer, a taxa de sobrevivência continua baixa, especialmente naqueles pacientes em estágio avançado da doença. A maioria dos pacientes com metástase vai a óbito num período de três anos. Observações recentes mostram, também, que as novas terapêuticas aumentam a susceptibilidade para doenças cardiovasculares, o que torna o tratamento do paciente com câncer ainda mais desafiador. Disfunção cardíaca por cardiotoxicidade atinge de 10-15% das pacientes com câncer de mama que são submetidas à quimioterapia. Alterações cardíacas associadas à disfunção autonômica têm sido recentemente documentadas em pacientes submetidos à radioterapia para o tratamento de linfoma. Ganho de peso, resistência à insulina e hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão arterial são frequentes em pacientes submetidos a bloqueio androgênico ou orquiectomia cirúrgica para tratamento de adenocarcinoma de próstata. Portanto, a busca por novas alternativas de tratamento para o paciente com câncer, quer para a cura da própria doença, quer para eliminar os efeitos colaterais representa um grande desafio. A inatividade física é uma característica muito frequente em pacientes oncológicos. A condição debilitante da doença, o tratamento muito agressivo e o estado psicológico do paciente contribuem para o baixo nível de atividade física em pacientes com câncer. Por outro lado, estudos envolvendo um elevado número de indivíduos são unânimes em mostrar uma relação significativa entre o grau de aptidão física e a taxa de sobrevivência, independentemente da presença de doenças. Estes conhecimentos sugerem que o exercício físico pode ser uma conduta adjuvante no tratamento do câncer. De fato, estudos recentes mostram que o treinamento físico melhora a capacidade física e a qualidade de vida em pacientes com câncer. O nosso objeto de investigação é a identificação de mecanismos moleculares e autonômicos envolvidos nas alterações cardiovasculares provocadas pelo câncer ou quimioterapia e radioterapia utilizados no tratamento dessa doença. Não menos importantes serão os estudos focados em novos paradigmas terapêuticos fundamentados em princípios celulares e moleculares, medicamentos e exercício físico para o tratamento da doença cardiovascular associada ao câncer, com especial atenção na toxicidade do músculo cardíaco e músculo esquelético. Para alcançar esses propósitos, serão desenvolvidos 21 estudos em três áreas: Cardio/Oncologia, Oncologia e Cardiologia. (AU)



**Título:** Bases celulares da resposta imune na cromoblastomicose e esporotricose: implicações para terapia vacinal

**Pesquisador Responsável:** Sandro Rogerio de Almeida

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

**Valor Concedido:** R\$967.013,70

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$274.108,81

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 12/1/2016                      **Término:** 11/30/2021

**Resumo:** Nas últimas décadas, observou-se um aumento na incidência de infecções fúngicas. Isso ocorreu, em virtude, principalmente de intervenções médicas invasivas, longos períodos de hospitalização e aumento do número de pacientes imunocomprometidos, devido a doenças infecciosas tais como HIV, ou tratamentos, que induzam imunodeficiência, tais como imunossuppressores e medicamentos utilizados no tratamento de câncer. Nesse contexto, os fungos causadores de micoses subcutâneas, como o *Fonsecaea pedrosoi* e *Sporothrix brasiliensis* vêm ganhando destacada importância clínica devido ao seu caráter refratário às abordagens terapêuticas atuais e ao acometimento de imunossuprimidos, nos quais a patologia é mais grave. Grande parte deste quadro deve-se ao pouco conhecimento que se tem sobre os mecanismos imunopatológicos envolvidos nas doenças, o que dificulta a compreensão das mesmas, a elaboração de novas estratégias terapêuticas e a detecção de possíveis alvos farmacológicos. Os mecanismos imunológicos de defesa contra o *Sporothrix brasiliensis* e *F. pedrosoi* não estão bem estabelecidos, porém a resposta imunológica do hospedeiro tem um papel determinante na evolução dessas doenças. Sabendo que as células do sistema imune inato como; macrófagos, neutrófilos e células dendríticas são importantes contra diversos patógenos, incluindo os fungos, propomos elucidar suas funções na cromoblastomicose e esporotricose. Por outro lado, surge também o interesse em mapear e seqüenciar antígenos dos principais agentes etiológicos da cromoblastomicose e esporotricose; o *F. pedrosoi* e *Sporothrix brasiliensis*, pois a partir do conhecimento de antígenos reativos podemos dar início a estudos que alcancem até mesmo um tratamento imunológico para estas micoses. (AU)



**Título:** Mecanismos fisiopatológicos e moleculares de tumorigênese: abordagem baseada em plataformas de sequenciamento em escala genômica (NGS - Next-Generation Sequencing)

**Pesquisador Responsável:** Margaret de Castro

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

**Valor Concedido:** R\$3.734.021,97

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$186.016,61

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 3/1/2017

**Término:** 2/28/2022

**Resumo:** Na tentativa de esclarecer a patogênese molecular dos tumores endócrinos, estudos utilizando abordagens baseadas em genes candidatos e estudos de ligação (linkage), têm investigado o papel de genes específicos do desenvolvimento de cada glândula endócrina, genes envolvidos em tumorigênese de outros tecidos, como genes que levam à progressão do ciclo e divisão celular (oncogenes) ou que bloqueiam o ciclo celular (genes de supressão tumoral). Ainda, miRNAs e lncRNAs (large noncoding RNAs) têm sido associados à tumorigênese geral e específica das glândulas endócrinas. Houve grande avanço no esclarecimento molecular de várias síndromes genéticas associadas a tumores hipofisários (McCune-Albright, Neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 e tipo 4, síndrome de Carney e adenoma hipofisário familiar isolado-FIPA); associadas a tumores adrenais (Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, Complexo de Carney, McCune-Albright e NEM1) e aquelas associadas com tumores tireoidianos (NEM2 e Carcinoma Medular de Tireóide Hereditário). Apesar dos avanços, a patogênese molecular dos tumores endócrinos, principalmente dos esporádicos, ainda não está elucidada. As novas plataformas de sequenciamento em escala genômica, ou ainda, de última geração (Next-generation sequencing ou NGS) apresentam vantagens e diversas aplicações, dependendo da hipótese formulada. Para a análise do genoma pode-se utilizar sequenciamento de novo, Target-seq, análise de exoma (whole exoma seq) ou análise de todo o genoma (whole genoma seq). Para a análise epigenômica pode-se utilizar imunoprecipitação de cromatina (ChIP) e análise de metilação (metiloma); outra abordagem é a análise do perfil de expressão gênica do transcriptoma inteiro. Portanto, este projeto objetiva, pelo uso de uma ferramenta atual e poderosa - os NGS, entender e esclarecer a gênese dos tumores hipofisários, adrenais, tireoideanos e de um subtipo de tumor do sistema nervoso central, os gliomas, avaliando alterações na totalidade de genes expressos, nos processos epigenéticos e no estudo de transcriptomas em amostras desses tumores. A casuística será composta por pacientes seguidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Como controles, serão utilizadas amostras de tecido normal, obtidas no CEMEL (Centro de Medicina Legal) após necropsia de indivíduos com morte acidental ou súbita de causa cardíaca. O NGS certamente indicará novos genes e/ou novas vias de sinalização que poderão ser chaves para o esclarecimento da tumorigênese. (AU)



**Título:** Abordagem integrada na prospecção sustentável de produtos naturais marinhos: da diversidade a substâncias anticâncer

**Pesquisador Responsável:** Leticia Veras Costa Lotufo

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

**Valor Concedido:** R\$1.337.453,85

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$485.398,78

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 5/1/2017 **Término:** 4/30/2022

**Resumo:** Os ecossistemas marinhos brasileiros têm uma importância estratégica para o país. Contudo, o uso sustentável dos recursos permanece um desafio de difícil equacionamento, uma vez que temos lacunas de conhecimento básico, o que não nos permite ter uma real dimensão da diversidade biológica associada a esse ambiente e sua fragilidade. Neste contexto, este projeto tem como objetivo o desenvolvimento de uma estratégia integrada de trabalho, buscando estabelecer um novo paradigma na bioprospecção em ambientes marinhos. I. Mérito intelectual: Esta proposta tem como objetivo o uso de uma abordagem integrada para o isolamento de substâncias com atividade anticâncer a partir de microrganismos marinhos associados a ascídias, corais e ao sedimento do litoral brasileiro. A premissa fundamental é o uso de diferentes estratégias de prospecção, incluindo aquelas dependentes (fracionamento guiado pela atividade biológica e pelo alvo terapêutico) e independentes de cultivo (metabolômica e metagenômica). Além disso, essa abordagem integrada permitirá a descrição de padrões funcionais de organização da diversidade. Os alvos terapêuticos propostos incluem os fatores de transcrição anti-senescência, Tbx2 e Tbx3, envolvidos no processo de tumorigênese. Não se conhecem até o momento, entretanto, moduladores exógenos que possam atuar sobre sua função biológica. Sendo assim, a identificação de substâncias naturais com potencial modulação dessa via de sinalização agrega um forte potencial de inovação para a proposta. II. Impacto: A abordagem aqui sugerida será utilizada para uma avaliação abrangente de padrões emergentes da diversidade em diferentes níveis: dos genes à expressão do metabolismo secundário, sob o paradigma de uso sustentável dos recursos naturais. III. Integração: A abordagem integrativa da presente proposta envolve pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento em um objetivo comum, compartilhando dados através de plataformas eletrônicas e convergindo conhecimento para a promoção da conservação e valoração da biodiversidade. Vale destacar, especialmente, que esta proposta é essencialmente multidisciplinar e com grande potencial de inovação, pois está inserida numa área extremamente promissora que visa à prospecção sustentável de recursos do mar com a finalidade de identificar novos produtos biotecnológicos, bem como de legitimar novos alvos moleculares anticâncer. (AU)



**Título:** Terapia gênica do câncer: alinhamento estratégico para estudos translacionais

**Pesquisador Responsável:** Bryan Eric Strauss

**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\$1.100.620,31

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$124.779,37

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 5/1/2017

**Término:** 4/30/2022

**Resumo:** O impacto do atendimento de pacientes com câncer para os sistemas de saúde pública está em contínuo aumento, em parte devido ao envelhecimento da população. Tratamento eficaz para o câncer ainda não é disponível apesar do desenvolvimento de novas e avançadas abordagens. Terapia gênica tem sido utilizada na clínica há mais de 25 anos e a sua aplicação para o tratamento do câncer tem mostrado vários sucessos, incluindo a recente aprovação pelo FDA de uma das modalidades de terapia gênica do câncer. No Brasil os estudos de terapia gênica estão bem encaminhados, mas a fim de chegar à aplicação clínica precisam de investimento considerável em pesquisa e infraestrutura. O Laboratório de Vetores Virais (LVV, ICESP, FMUSP) trabalha no desenvolvimento de uma imunoterapia contra melanoma baseada em vetores adenovirais portadores de p19Arf e interferon- $\alpha$ , enquanto que o Laboratório de Terapia Gênica (LTG, ICB-USP) tem investido nas pesquisas de terapia gênica para câncer de pulmão desenvolvendo vetor adenoviral portador de dois genes supressores de tumor: CDKN2a (p16INK4a) e p53. Estes vetores adenovirais são capazes de retardar a progressão do tumor, induzem morte celular, particularmente o vetor portador de INF promove importante resposta imunológica antitumoral quando testado em modelos in vitro e in vivo de terapia gênica do câncer. Entretanto, estas abordagens precisam passar por rigorosas pesquisas pré-clínicas antes de serem candidatas a aplicação em protocolos clínicos. Esta proposta pretende preparar o caminho para estudos pré-clínicos através da implementação de três estratégias. Em primeiro lugar está o estabelecimento de produção de adenovírus com quantidade e qualidade adequadas para ensaios in vivo com relevância pré-clínica. A segunda estratégia inclui a continuação das investigações sobre os mecanismos de resposta celular e imunológica desencadeados pelo tratamento com os vetores adenovirais anticâncer, nesta meta serão realizadas análises em sistemas de cultura de células, tanto murinas quanto humanas, e também em modelos in vivo. A terceira estratégia está voltada a utilização de modelos animais clinicamente relevantes, incluindo modelos murinos condicionais e o modelo PDX (Patient Derived Xenograft), os quais serão empregados para demonstrar o mérito de nossas abordagens de terapia gênica do câncer. Este projeto irá garantir que o LVV e LTG atravessem a fronteira entre a investigação básica e clínica. (AU)



**Título:** Investigação de aspectos fisiopatológicos e novas abordagens terapêuticas em doenças tromboembólicas

**Pesquisador Responsável:** Joyce Maria Annichino-Bizzacchi

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

**Valor Concedido:** R\$3.565.513,01

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$123.379,93

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 5/1/2017 **Término:** 4/30/2022

**Resumo:** As doenças tromboembólicas são a principal causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo. O Hemocentro da Unicamp tem um grupo de pesquisa cientificamente reconhecido, pioneiro na condução de vários estudos nessa área, com mais de 100 publicações altamente citadas. Evidenciamos na Trombose Venosa Profunda (TVP) e na Síndrome Pós-Trombótica o papel do FVIII, do FvW e da ADAMTS13; a associação entre hipercoagulabilidade, inflamação, e neutrófilos; células endoteliais circulantes nos processos de reparação; expressão de proteínas no trombo venoso na presença de fatores de risco arteriais; e proteínas plaquetárias diferencialmente expressas com estudos em andamento em animais e in vitro. A análise do trombo residual pelo Grayscale Median (GSM) sugerem uma aplicabilidade clínica para retrombose. Demonstramos a fração de plaquetas imaturas e a geração de trombina em processos inflamatórios agudos como a sepse e a SIRS. Investigamos a terapia gênica com VEGF em obstrução arterial periférica em ratos, e está em análise o uso de células estromais de gordura ou o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) em camundongos. Todos esses estudos mostraram que muitas questões ainda estão em aberto, e que poderemos contribuir com a continuidade de nossas investigações. O hemocentro da Unicamp conta com um biotério com modelos de trombose venosa e arterial, e métodos de imagem pelo laser doppler perfusion imager e o ultrassom com doppler, além de modelos transgênicos no CEMIB da Unicamp. Nosso ambulatório tem mais de 500 pacientes cadastrados com seguimento há 5 anos, e todos os novos pacientes do HC da Unicamp são também encaminhados. Todos os pacientes com Síndrome do Antifosfolípide (SAF) e manifestações trombóticas cadastrados constituem uma coorte rica para investigações. Nesse projeto temático, o foco será mantido nos mecanismos fisiopatológicos da TVP, e investigação de novas terapias para prevenção da aterosclerose e tratamento da doença arterial periférica. A colaboração com professores de renomados grupos de pesquisa (Paolo Simmioni, University of Padua, Italy; Leonardo Brandão, Hospital Sick Children, Toronto, Canadá; Ricardo Forastiero, Favaloro University, Buenos Aires, Argentina; Jose Diaz, University of Michigan, Ann Arbor, EUA) também é relevante para o desenvolvimento de investigações de vanguarda. Nossa estratégia será dividida entre cinco vertentes principais: 1) TEV - Avaliar marcadores inflamatórios, de hipercoagulabilidade e redes extracelulares de neutrófilos (NETs), correlacionando-os com SPT e recorrência. Analisar prospectivamente o

trombo residual pelo GSM, e a retrombose. Determinar a prevalência de TEV em um registro de pacientes pediátricos. Modelar matematicamente a recorrência de trombose utilizando redes neurais artificiais e lógica fuzzy. Investigar o papel do endotélio em modelos animais de TVP; 2) Câncer - Explorar NETs em pacientes com Policitemia Vera e Trombocitemia Essencial. Avaliar mecanismos relacionados aos eventos cardiovasculares em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica tratados com inibidores de Tirosinoquinase. Investigar em um estudo brasileiro multicêntrico os fatores de risco para TEV em pacientes com câncer; 3) Síndrome antifosfolípide - Avaliar a fisiopatologia dos eventos trombóticos, fatores de risco e novas abordagens terapêuticas; 4) Inflamação e trombose - explorar as relações entre inflamação e ativação da hemostasia, com foco nas interfaces entre o sistema imune inato e a hipercoagulabilidade em doenças inflamatórias agudas e crônicas; 5) Novas abordagens terapêuticas - Avaliar o papel do PRP na angiogênese de pacientes com Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP). PRP e células mesenquimais (MSc), no processo de cicatrização de úlceras em animais. Baixas doses de rivaroxabana e dabigatrana e o desenvolvimento da aterosclerose em camundongos deficientes em LDL ou apoE. (AU)



**Título:** INCT 2014: em Fotônica Aplicada à Biologia Celular INFABIC

**Pesquisador Responsável:** Hernandes Faustino de Carvalho

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

**Valor Concedido:** R\$520.034,74

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$0,00

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 7/1/2017 **Término:** 6/30/2023

**Resumo:** Em cinco anos, o INFABiC criou uma estrutura de pesquisa de alto impacto para a Ciência brasileira, em uma área do conhecimento associada à próxima revolução científico-tecnológica, a Biologia Celular. Isto se deve tanto à infraestrutura ultramoderna do parque equipamentos disponíveis, como à forma de organização para a utilização desse laboratório, com total suporte técnico e científico de uma equipe multidisciplinar. A contrapartida da UNICAMP contratando dois PhDs para apoio à pesquisa foi fundamental na operacionalidade e manutenção dos equipamentos, permitindo acesso universal. Além disso, o corpo permanente, coordenação e pessoal de apoio à pesquisa, garantem que a memória de experimentos bem-sucedidos seja transferida a outros usuários. Mais de 60 grupos, de quatro regiões (nordeste, centro-oeste, sul e sudeste) do País, utilizaram a infraestrutura do INFABiC, em um processo de aprendizado coletivo nesse primeiro período. Assim, métodos como microscopia TPEF, SHG, FUM, FRET fazem hoje parte do cotidiano de vários pesquisadores em ciências da vida. A sinergia associada à criação de uma plataforma multimodal com a forma de atuação do INFABiC evita atividades fragmentadas e tecnicamente isoladas. A organização de workshops teórico-práticos, para mais de 300 participantes, tem difundido o conhecimento do instituto na comunidade científica. A plataforma multimodal integrada de microscopias fotônicas, única no Brasil, inclui hoje técnicas de fluorescência multifóton; FUM; FRAP; FRET; FCS; spinning disk para aquisição com taxas de até 1000 quadros/segundo; técnicas de óptica não linear SHG, SFG, THG e CARS, espectroscopia Raman, super resolução nearfield AFM/Tip enhancement, e sistema de manipulação e medidas biomecânicas de pinças ópticas e corte a laser. Inclui também uma unidade de criação e manutenção de Zebrafish (Danio Core). Essa infraestrutura e organização atraíram para a equipe desta proposta tanto pesquisadores sêniores quanto jovens com alto potencial, com propostas mais ousadas no estudo de aspectos dinâmicos, quantitativos e mecânicos de células, organelas e moléculas únicas em vários modelos biológicos. Deste modo, a nova proposta para o INFABiC pretende fomentar a interação entre subgrupos deste conjunto ampliado de pesquisadores, e alavancar a pesquisa científica em alguns temas chave em Biologia Celular, principalmente (1) ciclo celular/diferenciação celular/câncer; (2) biologia de vasos/angiogênese e (3) microbiologia. Alguns destes temas aproximam-nos da pesquisa translacional, em consonância com nossas colaborações com outros INCTs da área médica. Reforçaremos a busca por modelos dinâmicos integradores, como cultivo celular in vitro e utilização de Zebrafish, minimizando o uso de mamíferos em experimentação animal.

Pretendemos também mapear o que há disponível no país e nos tornar depositários de vetores, construções customizadas acopladas com proteínas fluorescentes, expressão de proteínas recombinantes, permitindo o acesso a vários animais transgênicos, para acelerar o acesso a estes insumos específicos. Para realizar pesquisa no estado da arte nos temas citados acima, e no contexto da expansão do INFABiC, propomos ampliar/estimular o uso das técnicas disponíveis no aprofundamento destes estudos biológicos bem como adquirir um sistema de super resolução com capacidade de acompanhar a trajetória de moléculas isoladas em 3 dimensões. Esse sistema será utilizado, por exemplo, na pesquisa de bioquímica em moléculas isoladas (in singulo), numa área pouco explorada no país. Entre os métodos mais sofisticados disponíveis, pretendemos ampliar o número de estudos de interação entre proteínas utilizando FRET-FUM; estimular o uso de FCS na observação de reações bioquímicas em poucas moléculas e do tip-enhancement, combinado com as pinças ópticas, para estudos de bioquímica in singulo. Além disso, a inclusão de novas expertises no grupo de pesquisadores, em áreas como engenharia, química e farmácia permitirá a inclusão de ferramentas de modelagem, síntese orgânica e de novos fármacos, microengenharia e microfluídica, na solução de questões de interesse do grupo, encorajando a abordagem de questões mais complexas. Um outro ponto importante é a realização de ação transformativa, especialmente nos laboratórios associados do tipo II permitindo que atuem como agentes difusores locais dos objetivos do INFABiC. Para este fim, procuraremos estimular a formação de sub redes que ultrapassem os limites geográficos, a partir de aumento significativo na mobilidade dos pesquisadores de nossa equipe. Além disso, equiparemos alguns centros com técnicas mais básicas, desonerando a utilização dos equipamentos atuais, acoplados a métodos mais sofisticados. Ampliaremos também nossa atuação em ensino de Óptica/Fotônica, Biologia Celular e Molecular, análise de imagens, filosofia da Ciência e método científico, nos diversos níveis da educação formal, incluindo mecanismos didáticos e EAD, para termos abrangência nacional. Grande parte de nossas ações serão centradas na Rede Virtual de Biologia Celular Avançada de Campinas, que planejam lançar logo no primeiro ano de atividades. A adoção da Biologia Celular e Molecular e a busca por abordagens mecanísticas como eixo norteador da proposta tornou possível agrupar uma equipe multidisciplinar em temas de pesquisa e expertises, capaz de agir de forma integrada na produção de resultados que ultrapassam a simples junção casual de esforços, no sentido literal de sinergismo. A continuidade do financiamento para o INFABiC garantirá a coesão da equipe e o seu funcionamento em rede, ultrapassando barreiras geográficas e institucionais. (AU)



**Título:** INCT 2014: de oncogenômica e inovação terapêutica

**Pesquisador Responsável:** Vilma Regina Martins

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

**Valor Concedido:** R\$2.496.493,00

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$13.031,82

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 7/1/2017 **Término:** 6/30/2023

**Resumo:** O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Oncogenômica e Inovação Terapêutica, INCiTO-INOTE, continuará a dar suporte ao programa científico estabelecido pelo INCiTO, explorando a via de mão-dupla conhecida como bench-to bedside com o intuito de enfrentar os desafios que ainda hoje são limitantes para prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer. O Instituto utilizará de sua larga experiência em genética, “ômicas”, bioinformática e biomarcadores para focar em áreas onde pode ser internacionalmente competitivo e adicionar contribuição relevante para Ciência e inovação em Oncologia. O estudo de Síndromes de Câncer Hereditário (SCH) foi uma das principais áreas abordadas no INCiTO. Como continuidade, nesta proposta serão potencializados os esforços no sentido de investigar os aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares dessas síndromes. A busca de novos genes de susceptibilidade ao câncer será conduzida com o intuito de assistir adequadamente o grande percentual de pacientes, particularmente mulheres, negativas para mutações nos genes conhecidos, mas que seguramente são portadoras de alterações genéticas que levam ao aumento do risco de desenvolvimento de tumores. O INCiTO-INOTE pretende ainda investigar um grupo de cânceres pouco conhecido genética, molecular e epidemiologicamente, os tumores raros que, juntos, representam cerca de 25% de todos os casos de câncer. Estes tumores apresentam pior prognóstico quando comparados a tumores mais frequentes, fato esse devido ao conhecimento limitado de sua biologia e da falta de estudos clínicos que possam aumentar a eficiência do tratamento. A falta de estudos epidemiológicos nacionais sobre este tema faz com que o impacto destas doenças na nossa sociedade seja desconhecido. Neste aspecto, o objetivo do INCiTO-INOTE é criar a Iniciativa Brasileira em Tumores Raros (BIRT) e apoiar o Grupo Latino Americano de Câncer Renal (LARCG) para organizar o que poderá ser uma das maiores coortes de tumores raros do mundo. O primeiro banco de xenotransplantes de tumores raros na América do Sul será estabelecido, permitindo a condução de ensaios pré-clínicos e a definição de tratamentos mais eficientes. Desta forma, o estudo destes tumores oferece uma oportunidade ímpar no sentido de trazer melhorias no tratamento do paciente e produzir conhecimento de vanguarda. O INCiTO-INOTE tem ainda por objetivo estudar a resistência ao tratamento do câncer, um dos principais desafios na oncologia atual. A ausência de biomarcadores de resistência a drogas nos diferentes tumores é um empecilho no seu tratamento e, eventualmente, expõe os pacientes a agentes tóxicos ineficazes, diminuindo sua qualidade de vida e aumentando os custos do tratamento oncológico. O INCiTO-INOTE vai

concentrar-se na identificação de biomarcadores de resposta terapêutica em biópsias líquidas, obtidas de pacientes durante o tratamento oncológico. Essas informações serão reunidas e integradas, e terão uma importância ímpar na identificação e validação de potenciais biomarcadores. Adicionalmente, o INCiTO-INOTE participará de uma rede com o INCT para diagnóstico em saúde pública promovendo transferência de tecnologia e a nacionalização dos principais testes genéticos de diagnóstico, a fim de reduzir os custos e a dependência dos produtos importados e, ao mesmo tempo, ampliar o número de pacientes oncológicos com acesso à medicina personalizada. Numa parceria com o INCT Open-Access Medicinal Chemistry Centre (OpenMedChem) e com o Instituto Nacional de Biologia Estrutural e Bioimagem (INBEB) será possível conduzir a caracterização funcional de produtos gênicos mutados associados a Síndromes de Câncer Hereditário e tumores raros. Durante o programa do INCiTO, foi estabelecida uma plataforma para avaliação de microbioma, estudando os efeitos causados pelo álcool e tabaco na mucosa oral e na disbiose em carcinoma de reto. Uma parceria foi estabelecida com a NEOPROSPECTA, uma empresa de biotecnologia focada em genômica e bioinformática, para complementar os estudos do grupo, incluindo análise de protozoários, fungos e vírus e seus possíveis papéis como novas entidades etiológicas envolvidas com o desenvolvimento de tumores. Uma empresa startup da Universidade Federal do Paraná "Imunova Análises Biológicas LTDA" estará envolvida na geração de reagentes imunobiológicos, incluindo anticorpos monoclonais a serem empregados tanto na rotina de diagnóstico convencional (imuno-histoquímica e citometria de fluxo) bem como serão acopladas a bioeletrodos para detectar antígenos tumorais por dispositivos eletroquímicos (projeto colaborativo com o Instituto SENAI de Eletroquímica, Curitiba, Paraná). Uma parceria com a "Roche-Ventana", permitirá ainda o desenvolvimento de ensaios de imuno-histoquímica e FISH para diagnóstico. O INCiTO-INOTE fará parceria também com o INCT na Óptica Básica e Aplicada para Ciências da Vida para conduzir testes clínicos e validar dispositivos baseados em fotônica para melhoria do diagnóstico e tratamento do câncer com soluções de baixo custo. O INCiTO-INOTE também atuará na formação de estudantes, professores e profissionais nos diferentes níveis. Inúmeras atividades de disseminação estão sendo propostas incluindo a educação de pacientes e da sociedade na pesquisa do câncer e sua prevenção, cursos para professores e alunos da rede pública, entre outros. Nossa proposta é promover o potencial tecnológico na compreensão e adoção de conceitos de medicina precisa e produtos para o benefício dos pacientes oncológicos e sociedade. (AU)



**Título:** INCT 2014: em células tronco e terapia celular no câncer

**Pesquisador Responsável:** Dimas Tadeu Covas

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

**Valor Concedido:** R\$3.058.914,61

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$0,00

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 7/1/2017 **Término:** 6/30/2023

**Resumo:** A presente proposta constitui a continuidade e a ampliação das atividades do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células Tronco e Terapia Celular, um dos INCT criados pelo CNPq/FAPESP em 2008. Naquela oportunidade, propusemos o desenvolvimento de um extenso programa de pesquisas básicas e clínicas para entender, isolar, cultivar e usar terapêuticamente as células-tronco somáticas e pluripotentes, que também previa o estudo de células-tronco neoplásicas, em particular as associadas às leucemias e aos linfomas. Considerando a evolução do conhecimento científico sobre as células-tronco neoplásicas que culminaram na proposta de um novo modelo de oncogênese segundo o qual existem múltiplas subpopulações de Células-Tronco Tumoriais (CTT) que exibem maior ou menor dominância na massa tumoral ao longo da evolução da doença, decidimos nesta proposta isolar, cultivar e caracterizar células tumorais individuais (single cell analysis) e estudar o microambiente tumoral com o objetivo de melhor compreender os mecanismos intrínsecos e extrínsecos que levam a gênese do câncer. Adicionalmente, pretendemos realizar terapias inovadoras contra o câncer, incluindo a imunoterapia e a nanomedicina, que deverão originar estudos pré-clínicos e clínicos em diversas neoplasias. Para executar este ambicioso plano de pesquisa, reunimos especialistas e instituições com comprovada experiência científica nas áreas envolvidas: Biologia Celular e Molecular, Genética, Imunologia, Hematologia, Oncologia, Biologia de Sistemas e Bioinformática, Química de Proteínas, Engenharia Química e de Materiais e Veterinária. A participação dos pesquisadores principais e colaboradores será feita de forma integrada e complementar, fruto do entendimento de que o câncer é um problema complexo que somente poderá ser abordado eficientemente de forma multidisciplinar. A produção científica destes pesquisadores no tema "terapia celular", durante o período de execução do projeto (2009-2014) foi de mais de 470 artigos publicados em revistas indexadas o que representa um acréscimo de mais de 50% quando comparado ao período de cinco anos anterior ao INCTC; foram publicados 7 livros, 11 capítulos de livros e depositadas 5 patentes. Foram concluídas 66 dissertações de mestrado, 72 teses de doutorado e 34 pós-doutorados. Também foram concedidas, com recursos do projeto, 28 bolsas de pós-doc júnior, 59 bolsas de Desenvolvimento Técnico Industrial (DTI), 19 bolsas de apoio técnico e 20 bolsas de IC. As bolsas concedidas durante o andamento do projeto foram essenciais para o êxito das propostas. Apresente proposta reúne 15 PIs, de 7 instituições, com expressiva produção acadêmica, destacando-se a publicação de

1358 artigos em revistas indexadas com 14.084 citações e índice h de 56, constituiu um dos melhores grupos de pesquisa com células-tronco, terapia celular e câncer do país - reunida de forma integrada para trabalhar um problema desafiador, como é o câncer, possibilitará um grande avanço científico capaz de colocar o país em posição de destaque no cenário internacional. De forma, geral, o conjunto de estudos na área de pesquisa básica envolve o isolamento e caracterização de células tumorais e células-tronco tumorais que serão estudadas em nível detalhado por ferramentas de: transcriptoma, genômica, epigenômica, citômica e proteômica que permitem a integração da biologia de larga escala e abordagem sobre sistemas biológicos. A proposta científica compreende três grandes áreas: 1) estudos básicos para o entendimento da biologia do câncer; 2) desenvolvimentos de novas abordagens terapêuticas com foco em imunoterapia; e 3) estudos pré-clínicos e clínicos. As atividades educacionais voltadas ao ensino básico são coordenadas pela Casa da Ciência e serão amplamente divulgadas principalmente no seu portal educacional que permite acesso interativo pelos professores, alunos e pós-graduandos envolvidos no projeto. Também serão realizadas atividades no Museu e Laboratório de Ensino de Ciência localizado no Campus USP-RP. Estas atividades ainda têm o suporte da TV Hemocentro que é um centro de produção de mídias, composto por estúdio de televisão, edição e produção. A área educacional e de divulgação da ciência mantém inúmeros programas de formação e de iniciação científica voltada para professores e alunos do ensino fundamental e médio, como por exemplo o programa "Adote um Cientista" no qual alunos de pós-graduação são os tutores de pequenos grupos de alunos de nível médio e fundamental com o objetivo de discussão e estudo de temas de biologia que são temas das pesquisas realizadas pelo centro. O ensino de Pós-graduação estrito senso também tem sido desenvolvido como parte do programa de disseminação de conhecimentos e formação de pessoal. Em 2010, foram organizados dois cursos ligados ao Departamento de Clínica Médica e ministrado por pesquisadores do INCTC. O curso de mestrado e doutorado em "Oncologia Clínica, Células-tronco e Terapia Celular" e o curso de mestrado profissional em "Hemoterapia e Biotecnologia" As atividades de inovação serão ampliadas com apoio da Agência de Inovação-USP e da SUPERA - Parque de Inovação e Tecnologia de Ribeirão Preto. Desde 2005, 15 empresas foram incubadas na unidade da Incubadora localizada no Hemocentro. Recentemente, as duas unidades da SUPERA foram incorporadas que reúne todas as empresas incubada. Adicionalmente, serão desenvolvidas novas ações visando o desenvolvimento tecnológico e a sua transferência para o setor produtivo. Por fim, as atividades de internacionalização, em conjunto com o programa de pesquisa, disseminação e difusão de ciência e de transferência de tecnologia, formam os pilares do INCTC. Esta proposta conta com onze colaboradores internacionais, comprometidos com a equipe. Esta proposta pretende manter um forte e estreito vínculo com instituições parceiras do exterior, realizando reuniões presenciais e virtuais, além de fortalecer o intercâmbio entre pesquisadores e alunos. (AU)



**Título:** INCT 2014: fluidos complexos

**Pesquisador Responsável:** Antonio Martins Figueiredo Neto

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

**Valor Concedido:** R\$2.995.255,68

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$308.600,19

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 7/1/2017 **Término:** 6/30/2023

**Resumo:** O projeto do INCT-FCx congrega profissionais das áreas de Física, Química, Biologia, Farmácia, Medicina, Engenharia Biomédica e Matemática, em torno de problemas que demandam um enfoque multidisciplinar na área dos fluidos complexos. Visamos gerar conhecimentos de fronteira, disseminá-los no ambiente acadêmico e divulgá-los à sociedade para compreender as interações moleculares que produzem o comportamento complexo de cristais líquidos e estruturas supramoleculares de interesse bioquímico e biológico. Estes avanços científicos devem, também, permitir uma série de aplicações descritas resumidamente abaixo. A equipe de pesquisadores é composta de setenta e seis doutores das diferentes disciplinas das Ciências da Terra e da Vida e da Matemática, originários das regiões sudeste, sul, centro-oeste e nordeste do Brasil. Esta equipe inclui grupos de pesquisadores experimentais e teóricos de reconhecida competência na área dos fluidos complexos e destacados colaboradores e consultores do exterior nas áreas do projeto. Vinte e uma instituições de ensino e pesquisa, de onze estados brasileiros e o Distrito Federal compõem a rede de grupos de pesquisa envolvidos no projeto. No desenvolvimento dos projetos propostos serão utilizadas diferentes técnicas experimentais como, por exemplo, as de óptica linear e não-linear, ressonância magnética nuclear difração e espalhamento de raios X. entre outras. Todas as linhas de investigação propostas terão a colaboração ativa de membros da equipe especialistas em simulações computacionais e com grande experiência teórica. Os objetos de estudo deste projeto são sistemas multicomponentes autoagregados em equilíbrio termodinâmico, tais como cristais líquidos, colóides magnéticos, micelas, complexos surfactantes-proteínas e lipoproteínas humanas de alta e baixa densidade. Também serão estudados sistemas fora do equilíbrio termodinâmico, como lipossomas e vesículas e emulsões. Uma parte do nosso interesse foca sistemas modelo, em condições controladas, que visam obter informações sobre as relações estrutura/função biológica e a dinâmica interfacial. Serão investigadas as lipoproteínas de baixa e alta densidade. No caso das lipoproteínas humanas, visamos compreender processos oxidativos e implicações na aterosclerose. Fragmentos peptídicos da apolipoproteína B humana serão estudados visando a produção de ferramentas de imunização à doença aterosclerótica. Uma outra linha investigativa relacionada à aterosclerose, propomos a produção de emulsões de partículas formadas por lipídeos e colesterol, com dimensões nanométricas e estrutura similar à LDL. As propriedades dessas nano emulsões serão investigadas por meio de diferentes técnicas experimentais para a sua

utilização como vetores de drogas para o tratamento de certos tipos de cânceres, arteriosclerose e leishmaniose. Objetivamos o estudo fundamental de propriedades de membranas-modelo, como permeabilidade, elasticidade e propriedades conformacionais. Uma meta significativa é disponibilizar uma metodologia de análise do plasma humano, por meio da ressonância magnética nuclear, que forneça diretamente o perfil das lipoproteínas plasmáticas. Os experimentos envolvendo sistemas biológicos serão planejados em conjunto com matemáticos especialistas em estatísticas populacionais. Dessa forma os resultados poderão ser extrapolados para populações maiores com significância estatística. Visamos desenvolver um método de deconvolução do espectro de ressonância magnética ( $^1\text{H}$ ) que quantifique as diferentes classes e subclasses das lipoproteínas humanas plasmáticas. Esse tipo de análise poderá impactar o diagnóstico e tratamento da aterosclerose no país. A pesquisa também visa a síntese e caracterização de novas nanopartículas e coloides magnéticos com aplicações tecnológicas e biomédicas (vetores de droga, hipertermia e contraste para imagens por ressonância magnética). Esta linha de investigação deve levar à definição de metodologias de produção de nanopartículas magnéticas e coloides com potencial uso industrial e médico, podendo ser transferidas ao setor produtivo. No que se refere à síntese de novos coloides magnéticos, alguns deles biocompatíveis, objetivamos que o país tenha capacidade de síntese e caracterização desses ferrofluidos. Isso viabilizará tanto sua aplicação nas diferentes áreas como também na sua produção em larga escala, visando suprir o mercado nacional. O estudo de cristais líquidos e estruturas supramoleculares visa utilizar técnicas experimentais físicas e químicas para caracterizar e compreender as interações moleculares que produzem o comportamento complexo de cristais líquidos e estruturas supramoleculares, algumas de interesse bioquímico e biológico. Em particular serão investigadas propriedades de molhagem de substratos com cristais líquidos bem como filmes líquido cristalinos suspensos. No aspecto do ensino realizaremos escolas periódicas para estudantes de graduação e pós-graduação e fomentaremos a criação de disciplinas (graduação e pós-graduação) em universidades. Na extensão atuaremos junto ao ensino médio, ministrando cursos de atualização anuais para professores nos temas da saúde, estrutura da matéria e tecnologias relacionadas ao tema do projeto ([...] matéria, novos materiais, água e fluidos biológicos e seu impacto na sociedade e na saúde do homem). Realizaremos atividades, divulgação junto ao público através de exposições anuais em locais de grande circulação de pessoas (estações centrais de metrô e demais locais de grande afluxo de pessoas). (AU)



**Título:** Nutrição e câncer: estudo dos aspectos moleculares, proteômicos e metabolômicos em modelo experimental de caquexia

**Pesquisador Responsável:** Maria Cristina Cintra Gomes Marcondes

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

**Valor Concedido:** R\$743.157,99

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$53.741,34

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 7/1/2017                      **Término:** 6/30/2022

**Resumo:** Os trabalhos em curso em nosso laboratório têm como objetivo principal a elucidação dos efeitos metabólicos e moleculares do desenvolvimento do estado caquético em função do crescimento tumoral. A Caquexia, imposta pelo câncer, é considerada um dos principais problemas no tratamento de tumores sólidos, particularmente do pâncreas, estômago, pulmão e cólon, pois nesses pacientes, pela intensa mobilização de substratos dos tecidos do hospedeiro, há depleção preferencialmente da proteína muscular em função do aumento da degradação e/ou diminuição da síntese proteica no músculo. Por outro lado, pacientes com Caquexia têm expectativa de vida muito reduzida e, por conseqüente, menor qualidade de vida quanto maior o grau de perda de peso, que parece não ser mediado por redução na ingestão alimentar, mas sim por fator catabólico produzido pelo tumor. Por outro lado, das complicações clínicas que podem surgir durante a gravidez, a doença neoplásica é especialmente importante, mais pela sua coexistência com outra complexa condição metabólica, do que pela sua incidência. A mãe sofre da mesma agressividade do câncer, com um agravante maior, trata-se de dois pacientes: mãe e feto. Então, o conhecimento do mecanismo molecular, bioquímico, proteômico e metabolômico da Caquexia poderia ser utilizado para que o tratamento clínico desses pacientes fosse melhorado, mas também seria bastante interessante se fosse caracterizado o início do estado caquético e quantificada a intensidade desse estado. Dessa forma, os nossos trabalhos de pesquisas (até então financiados pela FAPESP) visam investigar os efeitos do crescimento do tumor de Walker e do adenocarcinoma de colo MAC16, modelos experimentais de Caquexia, sobre a espoliação da carcaça e principalmente os mecanismos envolvidos no catabolismo proteico e na inibição da síntese proteica muscular desses animais. Atualmente, temos por principal interesse elucidar o mecanismo do turnover proteico tecidual em ensaios in vivo, avaliando a ativação do sistema proteossômico e aumento da degradação de proteína, assim como os processos de inibição da síntese proteica nesses ensaios, para isso estão envolvidos projetos descritos a seguir baseados nos dois modelos experimentais de Caquexia - tumor de Walker 256 e também o adenocarcinoma de colo MAC16, avaliando os processos bioquímicos e moleculares de sinalização celular e também envolvidos com os perfis metabolômico e proteômico, associado ao time-course desse processo. Adicionalmente, avaliaremos a suplementação da dieta com aminoácidos de cadeia ramificada, especificamente leucina, pois além desse aminoácido ser utilizado como fonte energética pelo músculo

esquelético, em trabalhos anteriores, verificamos seus efeitos benéficos sobre a musculatura esquelética dos animais portadores de tumor, preservando assim a massa proteica corpórea. Assim, é de especial interesse a investigação dos processos de sinalização celulares envolvidos na ativação do catabolismo e síntese proteica no desarranjo do tecido hospedeiro em função do crescimento tumoral quando associado à suplementação nutricional de leucina. Desse modo, nesse projeto temático propomos agrupar os diferentes temas desenvolvidos em nosso laboratório como câncer associado ao estado de gravidez, ao estado de crescimento e desenvolvimento e à atividade física, visando que todos esses temas têm grande importância quanto o melhor conhecimento básico para que tenha possibilidade de translação para a clínica. Objetivamos estudar mais profundamente os mecanismos bioquímicos e moleculares envolvidos no metabolismo proteico do hospedeiro, que baseado nas nossas experiências prévias, tratará do organismo materno e fetal, do organismo em crescimento, do organismo senil e submetido ao exercício físico, focando nos tecidos musculares, hepático, tecidos fetais e placentário, em animais portadores de tumor de Walker e portadores de adenocarcinoma de cólon MAC16, submetidos ou não a dieta rica em leucina. (AU)



**Título:** Abordagem molecular e funcional no câncer gástrico da população brasileira

**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\$804.223,50

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Valor Desembolsado:** R\$946,54

até 30/11/17 corrigido por IPC/FIPE

**Modalidade:** Auxílio à Pesquisa - Temático

**Vigência: Início:** 9/1/2017 **Término:** 8/31/2022

**Resumo:** O câncer gástrico é a terceira causa de morte por câncer no mundo, apesar da redução na sua incidência mundial. O diagnóstico tardio, em geral, ocorre devido à ausência de sintomas ou à presença de sintomas não específicos nos estágios iniciais da doença. Nesse caso, as opções terapêuticas disponíveis não são eficientes, resultando em altas taxas de morbidade e mortalidade. O estudo contínuo de novas estratégias para o diagnóstico precoce e identificação de novos alvos terapêuticos é de grande interesse. Nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo estudos em neoplasias gástricas há quase 15 anos, nos quais foram identificadas diferentes alterações cromossômicas, gênicas, proteicas e epigenéticas. O objetivo deste projeto é aprofundar e ampliar nossos estudos anteriores que apresentaram resultados promissores, bem como abordar novas tecnologias para a identificação de potenciais alterações no câncer gástrico. O presente projeto envolve a análise de alterações transcricionais e genéticas em 8q24.21; a análise da expressão gênica e mecanismos de controle de alvos modulados epigeneticamente; a avaliação molecular e fenotípica da superexpressão e do silenciamento dos genes PCAF, BMP8B, MALAT1 e YWHAE em linhagens celulares gástricas; o tratamento das linhagens celulares gástricas com a molécula OTSSP167 inibidora da tirosina quinase MELK, que em pesquisa anterior, apresentou número de cópias alterado; análise do miRNoma em tecido gástrico e a investigação de uma assinatura de miRNA circulantes presente em exossomos e no soro de paciente, e estudo genético e epigenético do complexo telômero-telomerase. O desenvolvimento deste estudo contribuirá para a melhor compreensão etio e fisiopatológica do processo de carcinogênese gástrica e para possível identificação de materiais circulantes, os quais poderão auxiliar no diagnóstico precoce, na determinação do prognóstico e no monitoramento de terapias antineoplásicas. Adicionalmente, essas moléculas poderão ser utilizadas como alvos no desenvolvimento de novas terapias antineoplásicas. (AU)