



GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação
Gabinete do Secretário

INTERESSADO: ATL-CASA CIVIL
ASSUNTO : REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO Nº 487/17
REFERÊNCIA : FAPESP-FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA NO
ESTADO DE SÃO PAULO - VALORES REPASSADOS
AP ICESP-INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE
SÃO PAULO

Senhor Secretário Adjunto:

Trata-se do Requerimento de Informação em referência, por meio do qual se solicita informações acerca dos recursos financeiros repassados ao ICESP-Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e quais os valores repassados, exclusivamente, para as pesquisas com câncer.

Ouvida a FAPESP-Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo, esta informou que a demanda foi respondida diretamente ao 1º Secretário da ALESP-Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo por meio o Ofício DPTA nº 53/2017, atestado pela respectiva Relação de Documento, ambos em anexo.

Opino pelo envio dos documentos referidos à ATL.

AGS, 16 de março de 2018.

YOKO MIYAZONO ALVES PINTO
Assessoria de Gabinete do Secretário
OAB/SP-76.287

À AGS:

Acolho a manifestação supra e determino remessa do presente, via SIALE, à Assessoria Técnico-Legislativa.

GS, em 03/03/18. /03/18.

CLÁUDIO VALVERDE
Secretário Adjunto de Desenvolvimento Econômico,
Ciência, Tecnologia e Inovação

De: DPCTA <DPCTA@fapesp.br>
Para: "ymiyazono@sdect.sp.gov.br" <ymiyazono@sdect.sp.gov.br>
cc: Procuradoria <Procuradoria@fapesp.br>, Presidencia <Presidencia@fapesp.br>, Edgar de Campos Alves <Edgar@fapesp.br>

Data: Sexta-feira, 16 De março De 2018 02:28 PM
Assunto: Requerimento nº 487/2017

Prezada Sra Yoko,

A pedido do Dr Carlos Américo Pacheco, Diretor-Presidente, encaminhamos os arquivos anexados.

A cópia física será entregue diretamente na SDECTI, na data de hoje.

Atenciosamente,

Fernanda Fraccaroli
Assistente da Diretoria da Presidência CTA
55 11 3838.4007

Anexos:

14 2018.pdf

cópias.pdf

Cancer2008 final.pdf

ICESP pronto.pdf

Of. DPCTA 14/2018

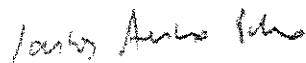
São Paulo, 16 de março de 2018.

À Senhora
Yoko Miyazono Alves Pinto
Assessoria Jurídica de Gabinete
SDECTI

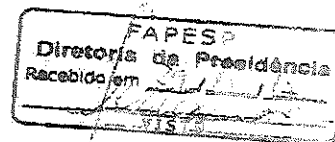
Prezada Senhora,

Em resposta ao e-mail de 08. 03.18, cujo assunto é Requerimento de Informação nº 487/2017, esclarecemos que o recebemos por meio do Of. SGP nº 2195/2017, em 29.11.17. Anexo, encontram-se cópia da correspondência recebida e protocolo de entrega da resposta ao ofício, diretamente na Assembleia Legislativa, em 22.12.17. Permanecemos à disposição.

Atenciosamente,



Carlos Américo Pacheco
Diretor-Presidente



Asssembleia Legislativa do Estado de São Paulo
- Av. Pedro Álvares Cabral, 201 - Itaquera - São Paulo - SP - 04107-100
Palácio 9 de Julho

CÓPIA

São Paulo, 22 de novembro de 2017

RGL 8075/2017

Of. SGP n.º 2195/2017

Senhor Diretor-Presidente

Solicito a Vossa Senhoria se digne fornecer a esta Assembleia Legislativa, conforme Decisão da Mesa, e nos termos do artigo 14, parágrafo único, 9, do Regimento Interno, as informações objeto do Requerimento n.º 487, de 2017, apresentado a esta Casa pelo Deputado Ricardo Madalena, nos termos do incluso avulso.

Valho-me da oportunidade para apresentar os protestos de minha alta consideração.

Deputado LUIZ FERNANDO T. FERREIRA
1.º Secretário

Ao Senhor CARLOS AMÉRICO PACHECO
Diretor-Presidente da Fundação de Amparo à Pesquisa do
Estado de São Paulo - FAPESP
SÃO PAULO - SP



CÓPIA

REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO Nº 487, DE 2017

Nos termos do artigo 20, inciso XVI da Constituição do Estado de São Paulo, combinado com o artigo 166 da XIV Consolidação do Regimento Interno, requero seja oficiado o Presidente da FAPESP – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, para que preste as seguintes informações:

1. Nos últimos 9 (nove) anos, quais foram os recursos financeiros direcionados ao ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo?
2. Quais os valores repassados, exclusivamente, para as pesquisas de câncer?

JUSTIFICATIVA

Em que pese a relevância e importância do Instituto – ICESP, reconhecidamente um dos mais prestigiados e respeitados do mundo não podemos deixar de consignar que a Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) criada para investigar as pesquisas sobre a fosfoetanolamina sintética, tem como objetivo fundamental investigar os motivos pelos quais a pesquisa foi interrompida e avaliar as possíveis discrepâncias ou falhas nos procedimentos adotados pelo Instituto - ICESP.

Assim sendo e considerando que a Fosfoetanolamina Sintética é uma substância presente naturalmente no organismo do ser humano e já foi objeto de testes por diversos institutos científicos que asseguram que a ausência de toxicidade, além de ter patente alemã registrada com o nome de "Calcium-AEP" (Ca-AEP), justificamos as razões desse Requerimento.

Sala das Sessões, em 14/11/2017.

a) Ricardo Madalena

Of. DPCTA nº 53/2017

São Paulo, 21 de dezembro de 2017.

Excelentíssimo Senhor
Luiz Fernando T. Ferreira
Deputado Estadual
1º Secretário

Senhor Deputado,

Em atenção ao Of. SGP nº 2195/2017, onde são solicitadas informações objeto do Requerimento nº 487, de 2017, apresentado à Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo pelo Excelentíssimo Senhor Deputado Ricardo Madalena, vimos informar que os recursos financeiros desembolsados pela FAPESP desde 2008 para o ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo totalizam, até o momento, um valor de R\$ 22.690.131,91 (vinte e dois milhões, seiscentos e noventa mil, cento e trinta e um reais e noventa e um centavos), valor expresso em Reais de novembro de 2017 (anexo I); a FAPESP vem financiando pesquisas relacionadas ao tema Câncer no Estado de São Paulo, tendo desembolsado, entre 2008 e a data de 31 de novembro de 2017, dentre Bolsas e Auxílios, um montante de R\$ 1.846.084.577,33 (um bilhão, oitocentos e quarenta e seis milhões, oitenta e quatro mil, quinhentos e setenta e sete reais e trinta e três centavos), valor expresso em Reais de novembro de 2017 (anexo II).

Na oportunidade, reiteramos a Vossa Excelência nossos protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

Carlos Américo Pacheco

Carlos Américo Pacheco
Diretor Presidente

Remessa de Documento

Destinatário:

Excelentíssimo Senhor
Luiz Fernando T. Ferreira
Deputado Estadual
1º Secretário

Endereço:

ALESP
1º andar

Assunto:

Resposta ao Ofício SGP nº 2195/2017.

RECEBIDO POR:



22/12/17

Origem:

Fernanda Fraccaroli – assistente DPCTA
Tel.: 3838.4007



Pesquisa no ICESP apoiada pela FAPESP 2008 a 2017

Recursos financeiros desembolsados até 30/11/2017:

R\$ 22.690.131,91 (vinte e dois milhões, seiscentos e noventa mil, cento e trinta e um reais e noventa e um centavos), valor expresso em Real de novembro de 2017.

Sumário

I. Apoio da FAPESP à pesquisa em números.....	3
Solicitações enviadas à FAPESP pelo ICESP	
Quantidades atualizadas em 30/11/2017	
II. Histórico de fomento.....	4
Mapa da distribuição do fomento no Estado de São Paulo	
Quantidade de Auxílios e Bolsas por ano de início	
Projetos de Pesquisa vigentes por ano	
Valores das concessões por período	
III. Processos contratados.....	6
Título, Pesquisador Responsável, , Valor Concedido, Valor Desembolsado, Vigência, Resumo.	

Nos últimos 9 anos, o ICESP submeteu solicitações de Auxílios e Bolsas à FAPESP que, até a data de 31 de novembro de 2017 se distribuem da seguinte forma:

	Auxílios	Bolsas	TOTAL
CONCEDIDOS	44	59	103
DENEGADOS	37	18	55
TOTAL DE SOLICITAÇÕES	81	77	118

Dentre os processos concedidos, verificamos:

ICESP - Apoio da FAPESP em números

6 Auxílios à pesquisa em andamento

38 Auxílios à pesquisa concluídos

14 Bolsas no país em andamento

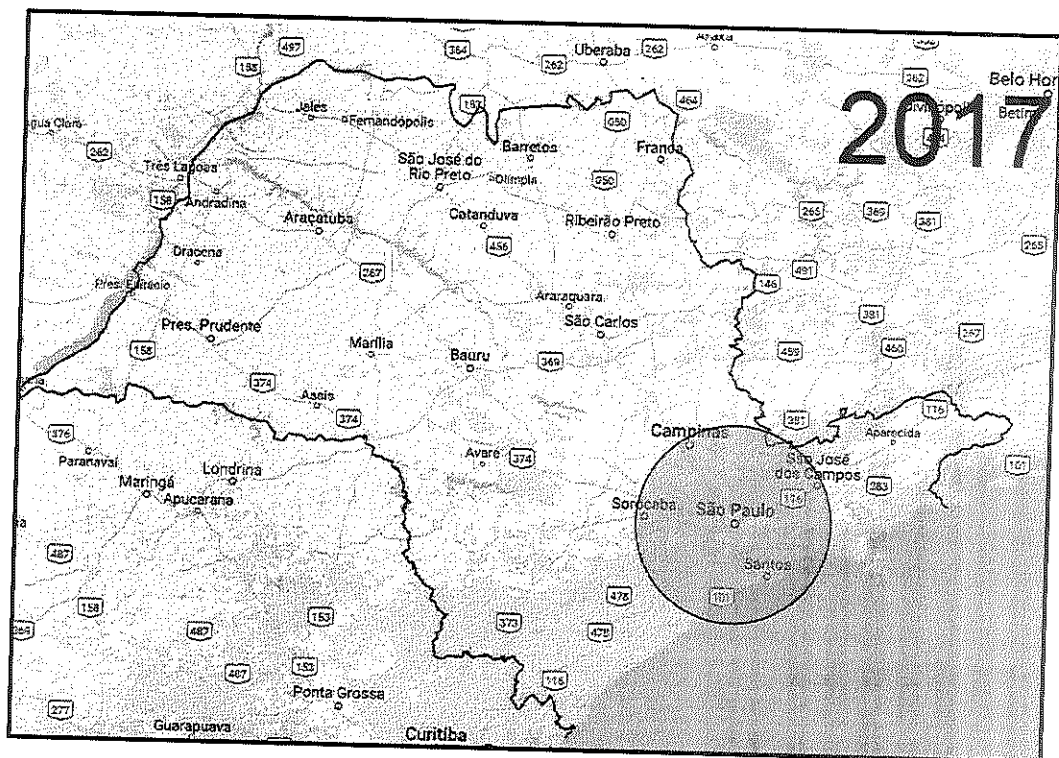
37 Bolsas no país concluídas

8 Bolsas no exterior concluídas

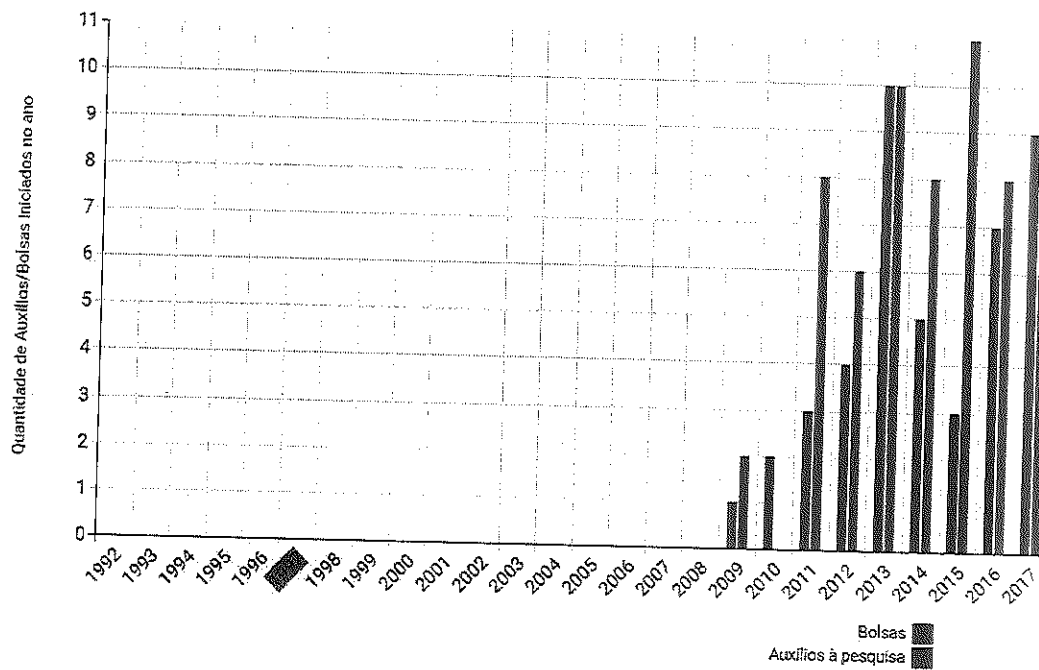
103 Todos os Auxílios e Bolsas

Quantidades atualizadas em 30/11/2017)

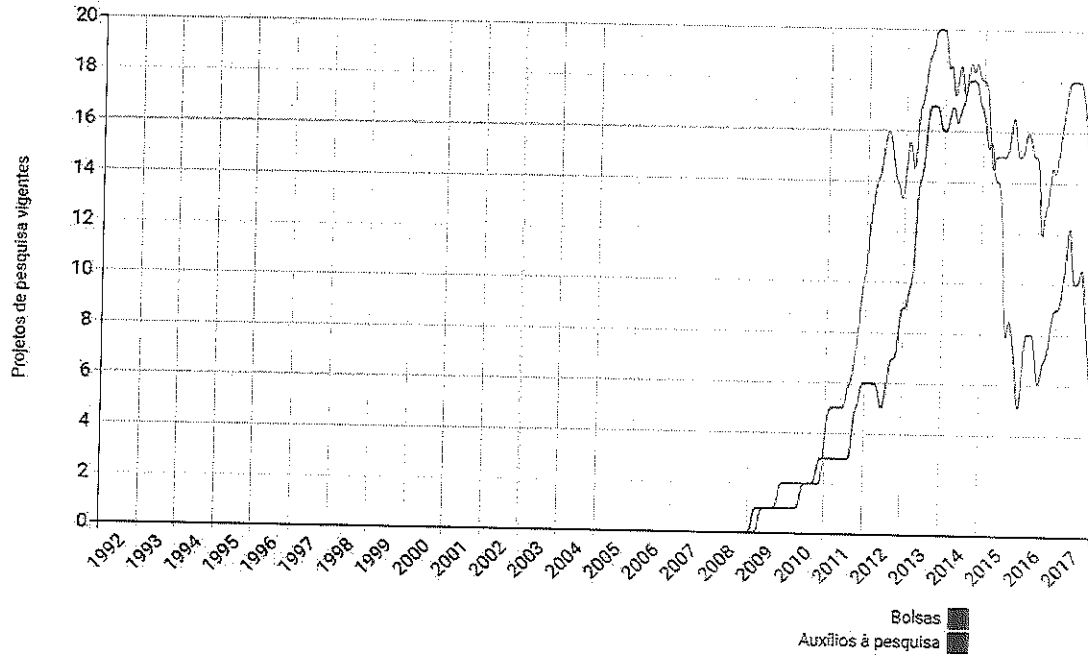
Mapa da distribuição do fomento por município do Estado de São Paulo



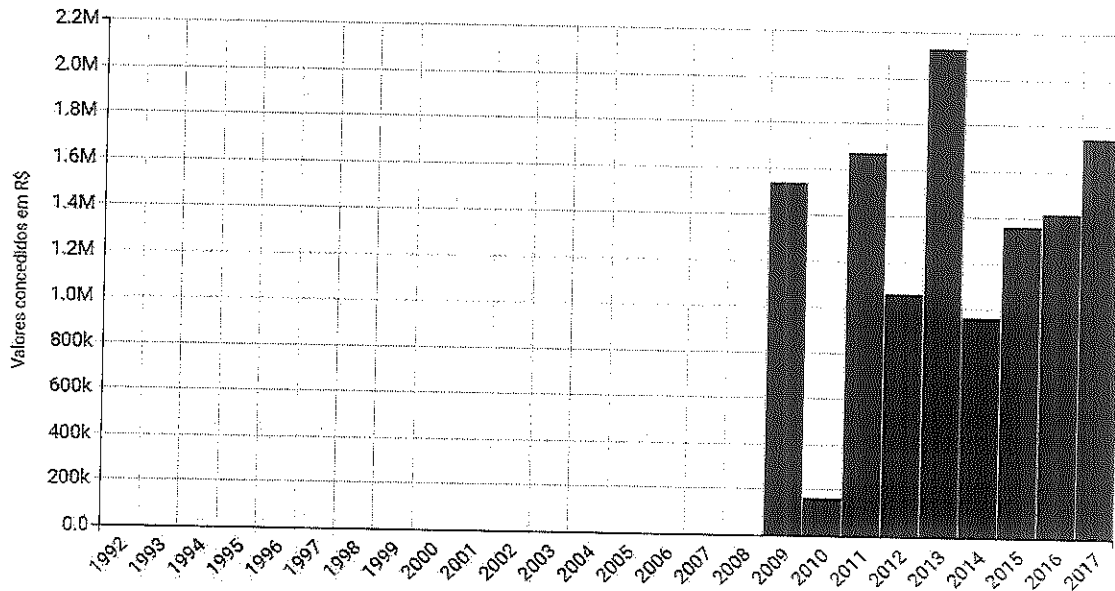
Quantidade de Auxílios e Bolsas por ano de início:



Projetos de Pesquisa Vigentes por ano:



Valores das Concessões por período:





Título: HPV e microambiente tumoral

Pesquisador Responsável: Luísa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 3.910.630,80

Valor Desembolsado (R\$): 3.494.529,86

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 01/03/2009 **Término:** 28/02/2015

Resumo:

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



Título: Avaliação da participação de proibitina nas quatro principais vias de desenvolvimento de um melanoma

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 255.678,58

Valor Desembolsado (R\$): 247.211,09

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/05/2009 **Término:** 30/09/2012

Resumo:

A incidência de melanomas tem crescido mundialmente. Apesar de representar um potencial problema de saúde pública pela sua incidência crescente, melanomas ainda se apresentam como tumores de difícil tratamento, especialmente quando diagnosticados em estados avançados. A taxa de resposta a quimioterapia não ultrapassa 30% de resposta clínica objetiva nestes casos. As bases moleculares da quimiorresistência não são ainda completamente esclarecidas e seu conhecimento será útil para o delineamento de estratégias de quimiossensibilização. Entre as principais vias de sinalização modificadas em um melanoma estão: ativação de AKT e MAPK, bloqueio da via p16INK4a e a translocação de β -catenina da membrana plasmática para o núcleo. Em estudos anteriores, observamos que o tratamento de linhagem de células de melanoma metastático humano com o quimioterápico cisplatina induz o acúmulo de proibitina nas células sobreviventes. Proibitina é uma molécula expressa ubiquamente na maioria das células. Há evidências de que a forma nuclear esteja envolvida com o processo de morte celular e inibição de E2F1 enquanto a forma citoplasmática parece atuar como chaperona mitocondrial, garantindo sua homeostasia. Além disso, a proibitina pode estar interferindo nas quatro principais vias de desenvolvimento de um melanoma. Estudos em outros tipos celulares mostraram que a proibitina pode ativar a via MAPK, ser fosforilada por AKT, inibir a atividade de p16INK4a e seu knock-out por siRNA realoca β -catenina na membrana plasmática. O objetivo deste projeto é avaliar a participação de proibitina nas quatro principais vias de desenvolvimento de um melanoma (p16INK4a, β -catenina, AKT, e MAPK) e verificar o impacto da falta de proibitina em parâmetros da resposta a morte celular induzida por quimioterápicos utilizados no tratamento de melanomas humanos. (AU)



Título: Avaliação do mecanismo de efeito anti-apoptótico de galectina-3 em células de glioma e seu papel no desenvolvimento de áreas de pseudopaliçada in vivo

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 398.137,75

Valor Desembolsado (R\$): 380.056,41

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/11/2009 **Término:** 31/10/2013

Resumo:

O câncer vem sendo estudado por diversos pesquisadores a fim de se entender melhor seu desenvolvimento e métodos de combate. Entre os tipos de câncer, os gliomas, tumores do sistema nervoso central, são largamente estudados devido as suas altas taxas de letalidade, sendo os astrocitomas, mais necessariamente os glioblastomas, as neoplasias mais comuns e que possuem pior prognóstico. Os glioblastomas são refratários aos principais métodos de tratamento por sua plasticidade, crescimento infiltrativo e heterogeneidade. Histologicamente, estes tumores apresentam atipia nuclear, altas taxas de mitose e áreas de pseudopaliçada. Postula-se que estas áreas sejam compostas por células migrantes de ambientes necróticos, os quais são também hipóxicos devido a sua distância de vasos sanguíneos e expressam o Fator Induzido por Hipóxia (HIF-1). Esta molécula atua na indução de diversos genes de adaptação a privação de oxigênio e está correlacionada à outra proteína largamente estudada devido a suas diversas habilidades, a galectina-3. A galectina-3 pertence à família das galectinas, moléculas que possuem como característica a ligação a resíduos de carboidratos, sendo descrita como provável biomarcador para gliomas. Em nossos estudos utilizando-se uma linhagem de glioma híbrido humano/murino, NG97ht, constatou-se, através de imunoistoquímica, que há expressão desta proteína somente em áreas de pseudopaliçada, porém não em suas áreas adjacentes. Ensaios in vitro realizados por nosso grupo demonstraram que a galectina-3 é positivamente regulada pela hipóxia, além de demonstrar que esta proteína é um fator chave na proteção destas células contra a morte celular durante a privação de oxigênio e nutrientes, mimetizando condições necróticas de pseudopaliçada in vivo, destacando-se as habilidades anti-apoptóticas da galectina-3. Embora uma de suas possíveis funções tenha sido elucidada, os mecanismos de atuação e de indução da galectina-3 ainda são obscuros. São descritos diversos fatores de transcrição, como NF- κ B e RUNX-2 entre outros, que podem atuar na indução do gene de galectina-3, como também é possível que a hipóxia, mais precisamente HIF-1 \pm , seja um fator de indução direta desta proteína. Deste modo, este projeto visa explorar os papéis pró-tumorais da galectina-3, podendo torná-la um possível alvo em terapias anti-neoplásicas, entendendo melhor seus mecanismos de proteção contra a morte celular e controle de expressão em ambientes hipóxicos, além de estudar suas possíveis funções in vivo no desenvolvimento de áreas de pseudopaliçada, e também estendendo seus estudos para outras linhagens de glioblastoma. (AU)



Título: QALY: modelo para prever sobrevida ajustada para a qualidade em pacientes com câncer admitidos em unidades de terapia intensiva

Pesquisador Responsável: Alexandre Biasi Cavalcanti

Valor Concedido (R\$): 107.806,45

Valor Desembolsado (R\$): 102.096,52

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/06/2010 **Término:** 31/05/2012

Resumo:

Anos de sobrevida ajustados para qualidade (QALY) é uma medida que quantifica simultaneamente duração e qualidade de vida. A estimação de QALY poderia ser útil para auxiliar no planejamento da assistência a pacientes com neoplasias malignas com enfermidade aguda grave. No entanto, não há modelos para prever QALY em pacientes admitidos em UTI. **Objetivos:** Desenvolver um modelo para prever QALY em pacientes com câncer gravemente enfermos para uso no momento em que se considera admissão à UTI e outro para aplicação no quinto dia de internação em UTI. **Delineamento:** Coorte prospectiva. **Local:** Unidades de terapia intensiva oncológicas. **Pacientes:** Adultos com neoplasia maligna admitidos em unidade de terapia intensiva. **Variáveis de base, desfecho e seguimento:** Os potenciais fatores prognósticos a serem coletados são: Dados demográficos; variáveis socioeconômicas; antecedentes de saúde; outras características pré-admissão à UTI; motivos da internação em UTI; características fisiológicas clínicas e laboratoriais durante a primeira hora de internação em UTI e durante o quinto dia de internação. O seguimento será realizado por contato telefônico em 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses. Será obtido status vital e preenchimento da escala de qualidade de vida EQ-5D. O desfecho principal, QALY, é calculado estimando-se o tempo de sobrevida residual de um paciente e ponderando cada ano de vida com o escore EQ-5D. **Tamanho de amostra e análise estatística:** 500 pacientes serão incluídos em amostra para desenvolvimento, objetivo dessa proposta. Posteriormente realizaremos um segundo estudo para validação do modelo com amostra de 250 pacientes. A modelagem do QALY será feita com regressão de Cox. (AU)



Título: Construção e caracterização de vetores adenovirais portadores do cDNA para interferon beta humano

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 343.098,41

Valor Desembolsado (R\$): 328.475,60

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado Direto

Vigência: Início: 01/01/2011 **Término:** 31/03/2015

Resumo:

A incidência do câncer não para de crescer e comprovadamente diagnósticos precoces e a prevenção ainda são as principais formas de combater a doença, mas mesmo empregadas com alta eficiência, o câncer ainda será um significativo problema mundial. Face a isto, a terapia gênica surge como uma importante alternativa para o seu tratamento. Este projeto tem como alvo criar vetores adenovirais recombinantes com tropismo amplo que portem genes terapêuticos a serem introduzidos em células tumorais humanas. Para isto, nosso grupo desenvolveu vetores virais que utilizam um promotor responsivo a p53 (PG) para dirigir a expressão do transgene contido no vetor adenoviral, gerando os vetores AdPG. Num modelo de melanoma em camundongo, observamos que o uso do AdPG para transferir os cDNAs para ambos p19ARF (gene murino equivalente ao p14ARF humano) e interferon beta murino (mIFNbeta) proporciona morte de células tumorais in vitro e in vivo, enquanto este efeito anti-tumoral não foi observado com a aplicação individual destes fatores. Para dar continuidade no projeto, seguiremos dois caminhos em paralelo, um utilizando o modelo em camundongo imunocompetente e outro em modelos de câncer humano. Gostaríamos de verificar se o efeito visto no modelo murino é constatado no modelo humano e, posteriormente, explorar o mecanismo para este efeito em modelos clinicamente relevantes. A proteína interferon beta possui uma atividade espécie-específica e para darmos continuidade a este trabalho, precisamos usar os cDNAs humanos. Assim propomos a construção de vetores monocitrônicos portadores dos cDNAs de p14ARF ou interferon beta humano e o vetor bicitrônico portador de ambos estes cDNAs. Com este projeto pretendemos verificar o efeito da combinação p14ARF/interferon beta humano em células derivadas de tumores humanos. (AU)



Título: Diversidade de tipos de HPV na região genital masculina

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 380.031,42

Valor Desembolsado (R\$): 364.404,01

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/11/2010 **Término:** 30/04/2013

Resumo:

O HPV é transmitido principalmente por contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores no colo uterino, vulva e ânus em mulheres, de câncer no pênis e ânus em homens, além de tumores na região da cabeça e pescoço em ambos os sexos. Estudos do tipo caso-controle conduzidos em mulheres com câncer de colo do útero apontaram que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres desenvolverem esta neoplasia. Entretanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV no pênis e risco de lesões na região genital masculina. Desde 2005 vem sendo conduzido um estudo prospectivo em homens, internacional (Brasil, México, Estados Unidos), o Estudo da Infecção por HPV em Homens (HIM), para seguimento de aproximadamente 4.500 homens cada 6 meses por 4 anos. Para genotipagem das amostras utiliza-se uma metodologia capaz de identificar 37 tipos de HPV comumente detectados em amostras genitais femininas. Análises iniciais do estudo HIM incluíram 1.160 homens recrutados de Março de 2005 a Dezembro de 2006. Neste grupo de indivíduos a prevalência da infecção genital por HPV foi de 65,2%, sendo 14,7% infecções não classificadas, isto é, positivas sem tipo definido. Nos últimos 2 anos acumularam-se no estudo HIM aproximadamente 1.000 espécimens sem tipo de HPV definido. A fim de compreender o significado destes tipos virais na história natural da infecção por HPV, é fundamental a caracterização destas amostras o que não está previsto no estudo epidemiológico HIM. Pelo exposto, objetiva-se: (1) Identificar os tipos de HPV presentes nas amostras oriundas do estudo HIM categorizadas como HPV não classificados; (2) Determinar a frequência e persistência dos tipos individuais detectados nestes espécimens; e (3) Identificar fatores independentemente associados com a aquisição, persistência e eliminação de infecções em homens por estes tipos de HPV. (AU)



Título: Eixo p53-hHR23B-XPC na modulação das vias de Reparo de DNA em melanomas: evidências para processos de carcinogênese, progressão e quimiorresistência

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 291.933,88

Valor Desembolsado (R\$): 283.499,63

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/01/2011 **Término:** 31/12/2013

Resumo:

Melanoma maligno é uma neoplasia que acomete os melanócitos existentes na pele, e é caracterizado por alta taxa de letalidade e baixa resposta a tratamentos quimioterápicos. Dentre os fatores relacionados ao desenvolvimento do melanoma estão os danos causados pela exposição a radiação ultravioleta presente na luz solar, os quais causam alterações no DNA que podem levar a fixação de mutações. Esses danos são geralmente reparados pelo sistema de reparo por excisão de nucleotídeos (NER), cujos genes envolvidos estão relacionados à síndrome do Xeroderma Pigmentosum, onde os indivíduos com genes mutados apresentam alta susceptibilidade a tumores cutâneos em idades jovens. Não apenas referente ao processo de carcinogênese, os genes de reparo via NER também podem estar relacionados a quimiorresistência apresentada pelos melanomas. Na via NER, dois genes tem grande importância no reconhecimento das lesões causadas por UV: XPC e hHR23B. Enquanto XPC é descrito como a proteína que reconhece a lesão e inicia o processo de reparo, hHR23B atua na estabilização de XPC, protegendo-a da degradação proteossomal e também é descrita por atuar na entrega de proteínas ubiquitinadas para a degradação via proteassoma. Além da relação direta existente entre XPC e hHR23B, p53 também exerce papel importante nesta modulação ao interagir e modular a atividades dos passos iniciais de NER. Estudos prévios do nosso grupo indicaram que polimorfismos de XPC podem estar relacionados à maior susceptibilidade a melanoma. Diante destes resultados, o presente projeto pretende estender a análise da importância dos primeiros passos da via NER no desenvolvimento do melanoma e também na progressão da doença. Para tal iremos estudar funcionalmente os polimorfismos de XPC, verificando se a presença destas variações genéticas alteram a estabilidade do mRNA. Além disso, quanto a hHR23B, pretende-se verificar se o papel da proteína em processos de carcinogênese, progressão e quimiorresistência. Neste contexto, o papel do maior modular da atividade de NER, p53, também será explorado. Assim, este projeto pretende ampliar o conhecimento referente ao papel do sistema de reparo de DNA na biologia do melanoma. (AU)



Título: Vias de transdução de sinal e polimorfismos de TLR (Toll-Like Receptors) na carcinogênese por HPV

Pesquisador Responsável: Luisa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 363.776,04

Valor Desembolsado (R\$): 345.735,71

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado Direto

Vigência: Início: 01/02/2011 **Término:** 31/07/2015

Resumo:

O carcinoma do colo uterino é uma das principais causas de morte por câncer de mulheres de países em desenvolvimento. Entre as amostras deste tipo de carcinoma mais de 95% são positivas para Papilomavírus Humano (HPV), sendo que HPV16 é o tipo mais frequente, com aproximadamente 50% de prevalência. Os Receptores do tipo Toll (TLR) são componentes importantes da resposta imune inata, pois reconhecem e respondem a padrões moleculares associados a patógenos. Vias de sinalização envolvendo TLRs eventualmente levam à ativação de NFkB (ocorrida em células destinadas à transformação maligna e células recrutadas para o microambiente tumoral que produzem citocinas, fatores de crescimento e proteases que degradam a matriz extracelular, favorecendo o desenvolvimento e progressão de tumores), tornando esta via importante no processo de carcinogênese. Diante disso, a relação direta entre TLRs e câncer vem sendo estudada, mas sabe-se pouco a respeito das interações entre TLRs e HPV. Este projeto pretende estudar a oncoproteína E6 de HPV16 quanto a sua capacidade de ativar ou inibir transdutores específicos, interagir com outras proteínas e alterar produção de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. Outro aspecto estudado será o papel de TLR9 na carcinogênese por HPV, sua expressão a nível protéico em linhagens celulares e tumores de pacientes HPV positivas e a relação entre um polimorfismo na região promotora (rs5743836) com o risco de desenvolvimento da doença por HPV e a atividade deste promotor. (AU)



Título: Interface entre glicosilação pós-traducional e estresse de retículo em melanomas: alvo para sensibilização de células tumorais a agentes quimioterápicos?

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 83.348,01

Valor Desembolsado (R\$): 81.253,15

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/08/2011 **Término:** 31/03/2013

Resumo:

O melanoma é o tipo de câncer de pele mais letal, apesar de ser o menos incidente. Em virtude de sua alta letalidade, estudos sobre células de melanoma são de fundamental importância nos dias de hoje. Assim como células tumorais em geral, células de melanoma apresentam características metabólicas diferenciadas, como, por exemplo, altos níveis de ROS e alta taxa de síntese proteica. Essas modificações no metabolismo deveriam disparar vias de resposta a estresse, como a UPR (Unfolded Protein Response), quando atingido o limiar de tolerância. De fato, estudos mostram que sinalizadores desse tipo de resposta, como GRP78 e GADD153, não são constitutivamente expressos em células de melanoma; daí células de melanoma estarem adaptadas a condições potencialmente estressantes, o que chamamos de estado pró-oxidativo; contudo, essas células são mais sensíveis a drogas indutoras de estresse de retículo. Isso sugere que as células de melanoma estejam em um equilíbrio diferenciado, mais próximas do limiar para disparo da UPR, sem que este limiar seja de fato atingido. Este estado é mantido por mecanismos de adaptação, que potencialmente envolvem o controle de alterações co- e pós-traducionais. O padrão de glicosilação em células tumorais também é sabidamente alterado, possivelmente em virtude da expressão diferenciada de enzimas da via de glicosilação, como a N-acetilglicosaminiltransferase 5 (MGAT5). Nossa hipótese é que a expressão de MGAT5 ou seu parálogo, MGAT5B sejam parte da resposta adaptativa ao estresse de retículo, e portanto serviriam como alvo para sensibilização de células de melanoma à UPR, e a inibição de sua expressão seria potencialmente útil para o tratamento combinado com agentes quimioterápicos. (AU)



Título: Diversidade de HPV e risco de câncer

Pesquisador Responsável: Luísa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 305.636,72

Valor Desembolsado (R\$): 294.962,80

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/12/2011 **Término:** 30/11/2013

Resumo:

A evolução dos HPV está intimamente relacionada ao tropismo e potencial carcinogênico viral. Os HPV do gênero α -papilomavírus infectam as mucosas anogenital e oral, e alguns genótipos de HPV deste gênero causam aproximadamente todos os casos de câncer cervical, e de outras regiões anogenital e extragenital. Estes tipos de HPV, classificados como de alto risco oncogênico, pertencem a 5 espécies distintas: alfa-5, -6, -7, -9 e -11. Ainda assim, dentro de cada espécie, comportamentos tipo-específicos de persistência e carcinogênese são observados. Em um nível taxonômico ainda mais refinado, variantes moleculares de HPV-16 evoluíram de maneira a obter diferenças claras no que concerne a persistência do DNA viral e o risco de desenvolvimento de lesão de colo uterino de alto grau. Contudo, pouco se sabe a respeito da história natural de variantes de outros tipos que não HPV-16 e -18. Assim, este projeto tem por objetivo caracterizar a diversidade de genomas de HPV em amostras de tumores genitais e de cabeça e pescoço. Mais especificamente objetiva-se: (1) Identificar a prevalência dos diversos tipos de HPV em uma série de amostras de tumores genitais e de cabeça e pescoço; (2) Identificar as variantes moleculares presentes nos casos de infecção por alguns tipos de HPV do clado de alto risco oncogênico das espécies alfa-9 (HPV-16, -31, -35, -52 e -58), alfa-7 (HPV-18 e -45), e alfa-6 (HPV-56) nestas amostras; (3) Identificar tipos e variantes de HPV associados com tipos histológicos específicos; e (4) Verificar se a prevalência dos diversos tipos e variantes de HPV sofreu alterações durante as últimas 4 décadas (1970-10). A informação acerca da prevalência e distribuição tipo-específica de HPV é altamente desejada a fim de avaliar o impacto das vacinas profiláticas HPV tipo-específicas. (AU)



Título: Avaliação dos mecanismos moleculares das vias de p53/ARF e IFN-beta envolvidos com a resposta de células de melanoma ao tratamento com os transgenes p19Arf e IFN-beta

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 416.801,64

Valor Desembolsado (R\$): 395.571,70

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/12/2011 **Término:** 30/11/2015

Resumo:

O melanoma maligno é uma forma de câncer com alto índice de morte devido, em parte, à sua tendência de formar metástases. Aproximadamente 90% dos casos de melanoma retêm p53 selvagem e talvez isto possa ser utilizado como uma ferramenta para dirigir a expressão do vetor de interesse. O Setor de Vetores Virais (SVV - Incor - FMUSP) tem desenvolvido vetores adenovirais onde expressão dos transgenes é controlada pelo fator de transcrição e supressor de tumor, p53. O SVV também tem aperfeiçoado estes vetores com a modificação na proteína fibra que permite a eficiente transdução de um amplo espectro de células alvos sem a dependência do receptor viral do adenovírus selvagem, CAR. Utilizando estes vetores, o SVV mostrou que o tratamento combinado, mas não individual, com vetores virais codificando p19Arf e IFN-beta induziu morte em células B16, melanoma de camundongo. Assim, propomos novos estudos que têm como alvo a identificação de genes críticos que são ativados pelo tratamento combinado e que agem como mediadores da resposta celular para a estratégia de transferência gênica. Com este projeto, iremos transferir a combinação gênica (p19Arf e IFN-beta) em células B16 e iremos comparar o perfil de expressão gênica dessas células contra células que receberam apenas um ou outro gene. Além disso, iremos realizar ensaios funcionais com o alvo de comprovar o papel dos fatores identificados na resposta ao tratamento com os vetores adenovirais. Além disso, a localização subcelular, modificação pós-traducional e interação de proteínas que são conhecidas como críticas para p53/ARF ou IFN-beta serão avaliadas após tratamento viral. Esperamos que a elucidação dos mecanismos envolvidos na resposta das células de melanoma ao tratamento combinado de p19Arf e IFN-beta possa ser útil para o entendimento da biologia tumoral e, possivelmente, possa direcionar novas intervenções terapêuticas. (AU)



Título: Estudo dos efeitos de E6 e E7 de HPV16 e HPV6 nas vias de sinalização iniciadas por toll like receptors (TLR)

Pesquisador Responsável: Luisa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 410.728,36

Valor Desembolsado (R\$): 388.552,59

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/10/2011 **Término:** 30/09/2015

Resumo:

A infecção por tipos específicos de HPV, conhecidos como de alto risco ou carcinogênicos, são responsáveis por levar ao desenvolvimento do câncer cervical. Em 2008, 529.800 mulheres desenvolveram câncer do colo de útero no mundo, sendo que 275.100 vieram a óbito devido a esse. No caso da progressão do câncer ocorre a integração do genoma viral ao da célula infectada o que freqüentemente acarreta a perda ou interrupção do gene E2 causando a contínua expressão de E6 e E7. Tanto E6 quanto E7 também participam na desregulação do sistema imune inato interferindo na expressão de receptores do tipo Toll (Toll-like receptors, TLR), um passo importante na progressão do câncer. Inúmeros trabalhos indicam que a sinalização por TLR contribui para o crescimento de tumor em diferentes órgãos e sua ativação em células cancerígenas com subsequente produção de citocinas e quimiocinas promovem angiogênese, sobrevivência celular, quimioresistência e, portanto progressão tumoral. Entretanto pouco se sabe sobre como o HPV influencia as vias de sinalização por TLR durante a infecção e progressão do câncer de colo de útero. Esse projeto tem como objetivo estudar os efeitos da infecção por HPV nas vias de sinalização de Toll like receptors (TLR) em queratinócitos humanos primários e amostras de lesões cervicais. (AU)



Título: Envolvimento das galectinas na angiogênese tumoral em modelo de melanoma murino e associação com o microambiente tumoral via receptores toll-like

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 330.964,02

Valor Desembolsado (R\$): 324.445,31

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/02/2012 **Término:** 31/03/2015

Resumo:

O melanoma é a forma mais letal entre os cânceres de pele. Essa neoplasia frequentemente apresenta-se resistente a abordagens terapêuticas. A angiogênese associada ao tumor representa um crítico passo da tumorigênese, resultado da ação de diferentes citocinas e fatores de crescimento como VEGF produzidos no microambiente tumoral. As galectinas extracelulares participam de múltiplos processos biológicos incluindo angiogênese tumoral e metástases. A interação das galectinas com as células presentes no microambiente tumoral pode ocorrer via receptores toll-like sugerindo seu o envolvimento nos processos pro-inflamatórios e na secreção de citocinas. Recentemente mostramos que a ausência de gal-3 no estroma e parênquima tumoral diminui a angiogênese por interferir na resposta de macrófagos via VEGF e/ou TGF β 1. Entretanto, o envolvimento de galectinas extracelulares na angiogênese e na modulação do sistema imune no microambiente tumoral ainda não está esclarecido. Assim, este estudo visa buscar respostas ao envolvimento das galectinas no crescimento tumoral e angiogênese contribuindo ao combate do melanoma maligno. Nossos resultados mostram em camundongos wild-type, inoculados com células de melanoma murino, que ao inibir funcionalmente essas galectinas o crescimento tumoral foi menor que no grupo controle. No entanto, ao inibir as galectinas em camundongos knockout para MyD88 observamos um maior crescimento tumoral. Nossos resultados preliminares apontam as galectinas como potenciais moléculas envolvidas no crescimento tumoral, conferindo resistência e promovendo angiogênese. Sugerimos que essa resposta à galectinas ocorra via receptores Toll-like como apontam os experimentos com os camundongos knockout para MyD88. (AU)



Título: Cateteres totalmente implantáveis para tratamento oncológico: experiência com 1000 pacientes

Pesquisador Responsável: Antonio Eduardo Zerati

Valor Concedido (R\$): 13.465,52

Valor Desembolsado (R\$): 13.465,52

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/02/2012 **Término:** 30/11/2012

Resumo:

O acesso vascular tem grande importância no tratamento especialmente de pacientes oncológicos. Os cateteres totalmente implantáveis têm seu uso cada vez mais frequente, pois permite acesso seguro para a terapia endovenosa. O surgimento de novos dispositivos e de refinamentos técnicos, como a punção guiada por ultrassonografia, torna necessária a realização de estudos mais atuais tanto do procedimento de implante como no que concerne à evolução dos portadores desses cateteres. Nosso intuito é divulgar a casuística de um dos principais Centros de tratamento oncológico do mundo, refletindo os avanços técnicos dos dias atuais. Para tanto, serão avaliados prospectivamente os resultados imediatos do implante dos cateteres em 1000 pacientes portadores de neoplasias, interessando o sucesso imediato e a ocorrência de possíveis complicações associadas diretamente ao procedimento operatório, além de estudar a evolução dos mesmos ao longo e após o término do tratamento oncológico em relação à sua permeabilidade, eventos infecciosos e tromboembólicos, além de complicações relacionadas ao material.
(AU)



Título: Caracterização funcional da região 3'UTR do gene PHB em melanomas humano

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 618.944,89

Valor Desembolsado (R\$): 594.279,39

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/12/2011 **Término:** 01/04/2016

Resumo:

O melanoma cutâneo é um tipo de tumor epitelial originado nos melanócitos. Este tumor representa 4% das neoplasias malignas de pele e é considerado um importante problema de saúde pública. As altas taxas de mortalidade estão principalmente associadas ao seu comportamento agressivo, sua alta possibilidade de metástase e resistência ao tratamento. Os mecanismos de quimiorresistência característicos destes tumores ainda não são completamente esclarecidos e, portanto, o entendimento destes processos será útil para o delineamento de novas estratégias de tratamento. Estudos prévios de nosso grupo revelaram que o tratamento de linhagens de melanoma humano com cisplatina induziu o acúmulo de proibitina (PHB) em células sobreviventes. A PHB é uma proteína evolutivamente conservada e ubiquamente expressa envolvida em diversos processos celulares, incluindo proliferação celular. Além disso, a porção 3'UTR do gene PHB codifica um RNA regulador que atua como supressor tumoral independente de sua proteína. Em adição, outro estudo do nosso grupo revelou que alelos raros originados do SNP C/T na região 3'UTR do gene PHB foram associados com fatores de risco para o desenvolvimento de melanomas em pacientes afetados. Portanto, baseados nos achados prévios de nosso grupo e da literatura, este projeto tem como objetivo caracterizar a região 3'UTR do gene PHB para o melhor entendimento da função deste RNA regulador nos melanomas humanos podendo-se revelar como um possível agente terapêutico contra o este tumor combinado ou não com cisplatina. (AU)



Título: Aderência às indicações de colonoscopia para parentes em primeiro grau de pacientes diagnosticados com câncer colorretal

Pesquisador Responsável: Paulo Marcelo Gehm Hoff

Valor Concedido (R\$): 14.225,53

Valor Desembolsado (R\$): 13.908,76

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/11/2011 **Término:** 31/08/2012

Resumo:

O câncer de colo e reto é hoje o terceiro tipo de câncer com maior número de mortes nos Estados Unidos. A ocorrência desse tipo de câncer em um paciente com menos de 60 anos indica predisposição genética para a doença e conseqüentemente um risco aumentado da ocorrência de novos casos entre parentes em primeiro grau do paciente. Por este motivo desenvolveram-se nos Estados Unidos, com concordância entre instituições como o American College of Gastroenterology, American Cancer Society, The US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer e o American College of Radiology, diretrizes para orientar as condutas médicas na realização do rastreamento para o câncer colorretal. Entre estas condutas o American College of Gastroenterology aponta em seu "guideline" a colonoscopia como o exame de triagem mais indicado a ser realizado em parentes em primeiro grau de pacientes diagnosticados com câncer de colo e reto antes dos 60 anos. A intenção deste trabalho é avaliar o quanto os médicos do instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) que conduzem pacientes com câncer de colo e reto aderem a recomendação de indicar a colonoscopia para parentes em primeiro grau de seus pacientes diagnosticados com este tipo de câncer antes dos 50 anos. (AU)



Título: Combinação de agentes quimioterápicos e vetores adenovirais expressando p53 na terapia contra o câncer de próstata

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 558.537,87

Valor Desembolsado (R\$): 544.267,90

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/06/2012 **Término:** 31/05/2015

Resumo:

Câncer de próstata é responsável por 28% dos novos casos de câncer e está na segunda posição de mortalidade devido a câncer em homens. Pacientes que desenvolvem apenas o tumor localizado apresentam taxa de sobrevivência de 5 anos de quase 100%, no entanto, para pacientes com câncer de próstata metastático a taxa é de apenas 31%, mortalidade em 90% dos casos é resultado de disseminação sistêmica e metástase. Nesse projeto visamos combinar as quimioterapias tradicionais comumente usadas na clínica com novos vetores virais desenvolvidos no Laboratório de Vetores Virais (LVV) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e avaliar se a união de diferentes estratégias promove uma resposta sinérgica na indução da morte celular programada de linhagens de câncer de próstata e reduzem a progressão do tumor em modelo animal. Para isto, temos desenvolvido vetores Adenovirais não replicativos que expressam o gene p53 sob controle do promotor contendo elementos responsivos a p53, que estabelece um mecanismo de retroalimentação positiva e deve ser capaz de induzir uma expressão de p53 superior a outros vetores Adenovirais com expressão controlada pelo promotor constitutivo, CMV. Um segundo aperfeiçoamento no vetor Adenoviral foi a modificação da fibra com o tripeptídeo RGD, permitindo a transdução das células alvo, mesmo que estas não expressem o receptor para Adenovírus (CAR). Concomitante a estes vetores, pretendemos aplicar as drogas quimioterápicas Docetaxel, Mitoxantrona e Cabazitaxel com a expectativa de aumentar a morte celular. Obtendo-se uma boa resposta in vitro e in vivo, uma perspectiva desse trabalho será estender esse estudo para ensaios em células de câncer de próstata de pacientes e avaliar a relevância clínica dessa combinação terapêutica.
(AU)



Título: Fatores preditivos recidiva de câncer colo-retal em pacientes com ressecção de metástase hepática

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 15.264,53

Valor Desembolsado (R\$): 15.180,50

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/03/2012 **Término:** 28/02/2013

Resumo:

Um dos principais focos de metástase do câncer colo-retal é hepático, ocorrendo em 40-50% dos pacientes. Até alguns anos atrás, a presença de doença metastática para o fígado era sinônimo de doença incurável. Contudo, a literatura tem mostrado resultados surpreendentes, onde a ressecção cirúrgica da metástase hepática tem demonstrado sobrevida de 25 a 55% em cinco anos, sugerindo papel curativo. Entretanto, a recidiva pós ressecção completa é alta ocorrendo em 75% dos pacientes ressecados nos primeiros 2 anos pós cirurgia. Há diversos fatores que podem influenciar o prognóstico dos pacientes com metástase hepática ressecada e alguns deles podem tem valor preditivo em relação à recidiva. Neste estudo vamos analisar alguns marcadores clínicos e biológicos que apresentam valor prognóstico para recidiva do câncer colo-retal nesses pacientes operados de metástase hepática. O objetivo primário deste estudo é avaliar, por meio de um estudo de coorte retrospectivo, fatores clínicos e biológicos que possam influenciar a recidiva do câncer em pacientes ressecados da metástase hepática do câncer colo-retal. Para tanto, o estudo terá como desfecho a recidiva do câncer colo-retal em qualquer órgão, a qual será definida pela data do surgimento de 1 ou mais lesões em exame de imagem dentro de 2 anos da ressecção cirúrgica da metástase hepática. Este será um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com câncer colo-retal operados de metástases hepáticas. Serão elegíveis pacientes com diagnóstico de câncer colo-retal com metástase hepática e a seleção de pacientes será através de uma lista administrativa das hepatectomias realizadas no ICESP, dessa forma teremos que selecionar quais os casos referem-se à ressecção de metástase de câncer colo-retal. Nossa fonte de dados será obtida dos prontuários de pacientes que realizaram acompanhamento do câncer colo-retal com metástase hepática no ICESP a partir do ano de 2008 a 10 até atingirmos um número de 100. Coletaremos dados clínicos que possam estar relacionados a maior chance de recidiva pós cirurgia. Além das informações clínicas do prontuário, analisaremos alguns biomarcadores em pacientes com material disponível, como presença ou não de mutação nos códons 12 ou 13 do gene KRAS; presença ou não de mutação V600E no gene B-RAF; presença ou não de instabilidade de microssatélites (MSI) por meio de imuno-histoquímica para as proteínas codificadas pelos 4 genes de reparo MSH1, MSH6, MLH1 e PMS2. Primeiramente realizaremos uma análise descritiva das características dos pacientes, descritas através de proporção e mediana (e seus respectivos valores de dispersão). Posteriormente serão feitas análises correlativas através do teste do qui-quadrado para identificar fatores prognósticos para recidiva. Consideraremos para este estudo valores de p menor que 0,05, corrigindo para múltiplas comparações com o método de Bonferroni. (AU)



Título: Elucidação dos mecanismos moleculares que mediam a resposta da células de melanoma para a atividade combinada das vias de p53/arf e ifnb

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 1.169.470,69

Valor Desembolsado (R\$): 1.135.402,49

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/10/2011 Término: 31/03/2014

Resumo:

Relatos da literatura e os resultados do Setor de Vetores Virais (SVV, InCor, FMUSP) têm mostrado que a morte celular pode ser induzida pela combinação de atividades das vias de p53/ARF e interferon tipo-I. Especificamente, o SVV mostrou que o tratamento combinado, mas não individual, com vetores virais codificando p19Arf e interferon- β (IFN β) induziu morte em células B16, melanoma de camundongo. Poucos dados existem para explicar exatamente como estes fatores distintos podem cooperar. Sabendo que ambas as vias de p53/ARF e IFN β têm impacto em expressão gênica, o SVV propõe a implementação de novos estudos que têm como alvo a identificação de genes críticos que são ativados pelo tratamento combinado e que agem como mediadores da resposta celular para a estratégia de transferência gênica. A importância funcional dos fatores identificados será avaliada in vitro utilizando knockdown e/ou super-expressão do fator seguido por análise do ciclo celular, proliferação, atividade de p53 e morte de células B16. Em contraste a estes experimentos exploratórios, a localização subcelular, modificação pós-traducional e interação de proteínas que são conhecidas como críticas para p53/ARF (p53, mdm2, ASPP) ou IFN β (IFN β , IRF3, IRF7, Stat1 e Stat2) serão avaliadas após tratamento viral. O estabelecimento de um modelo humano para o estudo das interações de p53/ARF-IFN também está sendo proposto aqui. A elucidação dos mecanismos moleculares que mediam a resposta de células de melanoma para a atividade combinada das vias de p53/ARF e IFN β contribuirá para nosso conhecimento da biologia tumoral e, possivelmente, revelará oportunidades para intervenção terapêutica. (AU)



Título: Filtração glomerular:efeitos da suspensão hormonal tireoidiana versus TSH recombinante humano na radioiodoterapia do câncer da tireoide

Pesquisador Responsável: Marcelo Tatit Sapienza

Valor Concedido (R\$): 192.072,87

Valor Desembolsado (R\$): 176.128,99

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/10/2011 **Término:** 31/03/2014

Resumo:

A radioiodoterapia do carcinoma de tireóide é realizada há mais de seis décadas, promovendo confiável seguimento laboratorial e redução na taxa de recidiva da doença. Um dos aspectos do preparo do paciente para receber a dosagem de radioiodo consiste no estímulo da captação do iodo radioativo, seja pela elevação endógena do TSH por suspensão da reposição hormonal tireoidiana, ou exogenamente pelo uso do TSH recombinante humano. O hipotireoidismo reduz a função renal, e é de conhecimento que a função renal modifica o tempo de residência do iodo-131 no organismo podendo levar a irradiações indesejadas em órgãos e tecidos saudáveis. Portanto, teoricamente, o estímulo com TSH recombinante pode não ocasionar uma depressão transitória da função renal ocasionando menor nível de exposição à radiação decorrente destas terapias. Este projeto tem por objetivo avaliar os efeitos dos diferentes estímulos, endógeno e exógeno, sobre a função renal por intermédio da determinação direta de filtração glomerular com EDTA-51Cr. Será um estudo randomizado controlado, no qual 44 pacientes com indicação clínica de tratamento ablativo com iodo-131 serão submetidos ao estímulo endógeno ou estímulo com TSH recombinante. Adicionalmente, serão realizados cálculos dosimétricos para avaliar o nível de exposição à radiação que os pacientes estão sujeitos conforme os dois tipos de estímulos de captação de radioiodo. (AU)



Título: Diversidade de HPV e risco de câncer

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 104.196,78

Valor Desembolsado (R\$): 102.457,63

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/04/2012 **Término:** 31/03/2014

Resumo:

A evolução dos HPV está intimamente relacionada ao tropismo e potencial carcinogênico viral. Os HPV do gênero alfa-papilomavírus infectam as mucosas anogenital e oral, e alguns genótipos de HPV deste gênero causam aproximadamente todos os casos de câncer cervical, e de outras regiões anogenital e extragenital. Estes tipos de HPV, classificados como de alto risco oncogênico, pertencem a 5 espécies distintas: alfa-5, -6, -7, -9 e -11. Ainda assim, dentro de cada espécie, comportamentos tipo-específicos de persistência e carcinogênese são observados. Em um nível taxonômico ainda mais refinado, variantes moleculares de HPV-16 evoluíram de maneira a obter diferenças claras no que concerne a persistência do DNA viral e o risco de desenvolvimento de lesão de colo uterino de alto grau. Contudo, pouco se sabe a respeito da história natural de variantes de outros tipos que não HPV-16 e -18. Assim, este projeto tem por objetivo caracterizar a diversidade de genomas de HPV em amostras de tumores genitais e de cabeça e pescoço. Mais especificamente objetiva-se: (1) Identificar a prevalência dos diversos tipos de HPV em uma série de amostras de tumores genitais e de cabeça e pescoço; (2) Identificar as variantes moleculares presentes nos casos de infecção por alguns tipos de HPV do clado de alto risco oncogênico das espécies alfa-9 (HPV-16, -31, -35, -52 e -58), alfa-7 (HPV-18 e -45), e alfa-6 (HPV-56) nestas amostras; (3) Identificar tipos e variantes de HPV associados com tipos histológicos específicos; e (4) Verificar se a prevalência dos diversos tipos e variantes de HPV sofreu alterações durante as últimas 4 décadas (1970-10). A informação acerca da prevalência e distribuição tipo-específica de HPV é altamente desejada a fim de avaliar o impacto das vacinas profiláticas HPV tipo-específicas. (AU)



Título: Utilização de shRNA anti-hexon e anti-IVa2 durante a produção de vírus adeno-associado como estratégia de eliminar adenovírus helper: prova de princípio

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 105.847,07

Valor Desembolsado (R\$): 103.524,04

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/07/2012 **Término:** 30/06/2014

Resumo:

O Vírus Adeno-associado recombinante (rAAV) possui diversas vantagens que contribuem para a sua crescente aplicação na terapia gênica. O amplo tropismo, capacidade de transduzir células pós-mitóticas ou terminalmente diferenciadas, baixa frequência de integração, resposta imune moderada, alto título e expressão sustentada são características do rAAV que contribuem para a perspectiva de sua aplicação segura e bem sucedida em uma variedade de estratégias de terapia gênica. A produção de partículas de rAAV pode ser realizada por vários protocolos que, tipicamente, são muito difíceis de se realizar em larga escala. Isto se deve a complexidade da biologia do AAV e as adaptações que são incorporados nos vetores rAAV. Por exemplo, o uso de um vírus helper, como o Adenovírus, fornece fatores essenciais para a replicação do rAAV. Porém, a contaminação de estoques de rAAV com Adenovírus não é desejada e poderia prejudicar o uso do rAAV. Em outro exemplo, o uso do Adenovírus helper pode ser substituído pelo uso de um plasmídeo que codifica somente os fatores adenovirais minimamente necessários para apoiar a replicação do rAAV. Neste caso, a produção de rAAV envolve a co-transfecção de três plasmídeos (um que codifica o gene de interesse, outro que fornece genes rep e cap do AAV e o terceiro que fornece as funções helper). O problema com esta abordagem vem do procedimento de transição dos plasmídeos, um protocolo de difícil realização em escala larga. A meta final desse trabalho é desenvolver um método de produção de vetor viral Adeno-associado independente da transfecção de plasmídeos e que minimize o risco de contaminar o estoque de rAAV com vírus helper. Nesta proposta atual, descreve-se ensaios de prova de princípio de que a utilização de RNAi contra os genes adenovirais hexon e IVa2 eliminaria a contaminação do estoque de rAAV com o adenovírus helper. O sucesso desta primeira etapa é crítico para futuramente construir um sistema aprimorado para a produção de rAAV que também não envolve transfecção de plasmídeos. (AU)



Título: Estudo prospectivo da incidência de trismo induzido por radioterapia em pacientes com carcinoma espinocelular de boca

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva

Valor Concedido (R\$): 73.891,97

Valor Desembolsado (R\$): 70.497,91

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/08/2012 **Término:** 31/01/2015

Resumo:

Pacientes em tratamento para o câncer de boca frequentemente apresentam sequelas oriundas da radioterapia. Neste contexto, o trismo está entre as complicações mais frequentes e pode gerar implicações negativas para a saúde dos pacientes afetados, incluindo dificuldade de alimentação, perda de peso, dificuldade de fala, déficit de higiene bucal e, conseqüentemente, diminuição da qualidade de vida de pacientes oncológicos. Este trabalho tem como objetivo principal diagnosticar e determinar a incidência de trismo induzido pela radioterapia em pacientes que estão sendo tratados por carcinoma espinocelular de boca. Será realizada uma avaliação prospectiva da capacidade de abertura bucal dos pacientes durante o tratamento. Adicionalmente, será realizada uma correlação entre a ocorrência de trismo, a dose de radiação utilizada e as modalidades de tratamento empregadas. Serão coletadas informações demográficas e clínicas dos prontuários. Os pacientes incluídos nesta amostra serão divididos em 4 grupos de acordo com o tratamento: radioterapia tri-dimensional; radioterapia de intensidade modulada; radioterapia associada à quimioterapia e controle. Cada grupo será composto por 20 pacientes, as medições de abertura bucal serão realizadas 01 vez por semana com início no dia - 07 do tratamento, posteriormente, durante todo tratamento (aproximadamente 08 medições) e após a conclusão da radioterapia (1 ano de acompanhamento). O índice de medição de abertura bucal (máxima dimensão vertical e movimento lateral mandibular) será aplicado de acordo com os critérios propostos por Dijkstra et al., 2006 e Kent et al., 2008 com auxílio das escala de variação de moticção (TheraBite ROM Scales e The OraStretch" ROM Scales). A gradação do trismo será realizada de acordo com os Critérios de terminologia comum para eventos adversos, versão 4 (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA). A expectativa dos pesquisadores é contribuir para a melhor caracterização da problemática do trismo em pacientes oncológicos e, posteriormente, para o aprimoramento do tratamento desta grave toxicidade da radioterapia de cabeça e pescoço. (AU)



Título: A influência da instabilidade microssatélite e outros biomarcadores nos desfechos clínicos de pacientes com câncer colorretal avançado: um estudo de caso controle

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 119.261,44

Valor Desembolsado (R\$): 114.377,32

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/03/2013 **Término:** 31/08/2015

Resumo:

Este será um estudo clínico de caso-controle que avaliará se a presença de alguns biomarcadores, como instabilidade microssatélite (MSI) e mutações KRAS e BRAF impactam na taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global de pacientes com câncer colorretal metastático (CCRM), que foram submetidos à quimioterapia à base de oxaliplatina ou irinotecano. Os casos serão os pacientes com CCRM e presença de instabilidade microssatélite de alto grau (MSI-H) e os controles serão aqueles com estabilidade microssatélite ou instabilidade de baixo grau (MSI-L/S). Os pacientes elegíveis serão identificados por lista administrativa dos ambulatórios de Oncologia Gastrointestinal do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), entre dezembro de 2009 e janeiro de 11. Deverão ter recebido, no mínimo, 2 meses de quimioterapia até janeiro de 11 para que, pelo menos, uma avaliação radiológica, pós a da linha de base, tenha sido realizada com o intuito de checar se houve resposta ou não ao regime quimioterápico proposto. No nosso serviço, geralmente, usa-se FLOX, em primeira linha; irinotecano monodroga, em segunda linha e irinotecano + cetuximabe, em terceira linha, quando KRAS mutado. Apesar da introdução de novas drogas no tratamento do CCR, a sobrevida global, no estágio IV, ainda é baixa e pouco se sabe sobre o impacto da MSI e de outros biomarcadores na resposta ao tratamento, principalmente, na doença metastática, pois a pesquisa destes biomarcadores é mais freqüente na adjuvância. Tumores com MSI tendem a apresentar melhor sobrevida em estágios precoces, contudo, no CCRM a sua prevalência é baixa e os dados prognósticos são limitados. A determinação de MSI-H será através de imunohistoquímica para expressão de proteínas MLH-1, MSH6, MSH2, PMS2. As mutações serão avaliadas por sequenciamento genético. (AU)



Título: Avaliação do efeito da palonasetrona e a associação palonasetrona/aprepitanto na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes oncológicos de alto risco pela escala de Apfel

Pesquisador Responsável: Angela Maria Sousa

Valor Concedido (R\$): 162.543,75

Valor Desembolsado (R\$): 153.162,84

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/09/2012 **Término:** 31/08/2015

Resumo:

A incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios ainda é significativa, variando de 20 a 50% em cirurgia ambulatorial, podendo chegar a 70% em alguns grupos cirúrgicos. Novos antieméticos com diferentes mecanismos de ação, utilizados para prevenção de náuseas pós-quimioterapia, vem sendo propostos para tratar náuseas e vômitos pós-operatórios. O aprepitanto, bloqueador de neurocininas e a palonasetrona, bloqueador 5HT-3, estão incluídos nessa categoria de antieméticos. O presente estudo pretende avaliar prospectivamente pacientes de ambos os gêneros internados no ICESP para serem submetidos a cirurgias oncológicas videolaparoscópicas. Estudo controlado, randomizado e duplo encoberto de pacientes classificados pelo anestesista com escore de APFEL 3 ou 4. Serão distribuídos em quatro grupos que receberão um comprimido na véspera da cirurgia, uma injeção na sala cirúrgica e uma injeção endovenosa ao término da cirurgia: Grupo 1: ondansetrona 4 mg associado a dexametasona 4 mg EV na SO + placebo VO pré-operatório (controle); Grupo 2: palonasetrona 0,075 mg associado a dexametasona 4 mg EV na SO + placebo VO pré-operatório; Grupo 3: palonasetrona 0,075 mg associado a dexametasona 4 mg EV na SO + aprepitant 10 mg pré-operatório. Grupo 4: ondansetrona 4 mg associado a dexametasona 4 mg EV na SO + aprepitant 10 mg pré-operatório. Todos os pacientes receberão anestesia geral com Midazolam 0,1 mg/kg, Fentanil 2 a 5 mcg/kg, propofol 2 a 3 mg/kg e cisatracúrio 0.3 mg/kg. A manutenção da anestesia se fará com infusão de propofol e remifentanil para manter BIS entre 50 e 60, PA + ou - 30% dos valores pré-operatórios. Ao final da cirurgia, uma das soluções acima será injetada por via EV e a prescrição da solução pós-operatória realizada. Na RPA será instalada analgesia controlada pelo paciente com solução de morfina 1 mg/ml e registrados dor e efeitos adversos. Na vigência de NVPO, droperidol 0.625 mg será injetado EV como resgate. Serão quantificados episódios de vômitos e intensidade de náuseas por escala visual analógica e descritiva de Likert até 24 h da cirurgia. (AU)



Título: Análise de expressão de genes relacionados a via de MELK em astrocitomas

Pesquisador Responsável: Miyuki Uno

Valor Concedido (R\$): 554.297,02

Valor Desembolsado (R\$): 539.336,21

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/12/2012 **Término:** 30/11/2014

Resumo:

Com o intuito de descobrir novos alvos terapêuticos o nosso grupo de pesquisa selecionou genes hiperexpressos em glioblastomas (GBMs) em relação ao astrocitoma pilocítico (AGI) pela análise de microarray de oligonucleotídeos. Entre os genes selecionados, o da proteína quinase denominada MELK (Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase) mostrou uma maior expressão em GBMs em relação ao AGI, confirmado posteriormente por PCR em tempo real (qRT-PCR) em uma série ampliada de astrocitomas. Posteriormente, em estudos funcionais in vitro, observou-se uma redução na proliferação e de formação de colônias em crescimento independente de ancoragem após o silenciamento da expressão de MELK por siRNA. Foi observado também que MELK pode estar inibindo a apoptose, bem como estar envolvido no aumento da migração celular (Resultados Preliminares). Uma maior limitação em estudos do papel de MELK como uma proteína quinase é a falta de conhecimento dos processos celulares ou vias de sinalização nos quais estão envolvidos. Pela grande potencialidade de MELK como alvo terapêutico, a continuidade deste estudo é fundamental para o melhor entendimento da função de MELK no envolvimento da tumorigênese dos astrocitomas. Este projeto, portanto, tem como objetivo analisar o perfil de expressão de um painel de genes relevantes para os processos celulares da via relacionadas a MELK no processo da tumorigênese (proliferação, migração, apoptose) através da realização do estudo de expressão gênica de três RT2 Profiler PCR Arrays (Cancer Pathway Finder, Cell Motility e Apoptosis) antes e após silenciamento da expressão de MELK por siRNA em linhagem estabelecida de GBM. O estudo de expressão de proteínas será realizada através de eletroforese bidimensional por espectrometria de massa. A validação da expressão dos genes relevantes será realizada por qRT-PCR em uma casuística de astrocitomas de diferentes graus de malignidade. Os resultados esperados são entender melhor o papel de MELK e de proteínas envolvidas em processos e vias de sinalização em astrocitomas, que poderiam levar à descoberta de novos alvos terapêuticos. (AU)



Título: Análise do impacto das proteínas E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 sob as vias de transdução de sinal mediadas por MAPK

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 801.983,52

Valor Desembolsado (R\$): 774.716,25

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/12/2012 **Término:** 31/07/2015

Resumo:

A infecção por HPV-16 está fortemente associada ao risco de desenvolvimento de neoplasias do colo do útero. Este é o tipo viral mais prevalente tanto em amostras de citologia normal quanto em amostras de câncer cervical no mundo todo. A variabilidade nucleotídica intra-típica de HPV-16 tem sido extensivamente estudada resultando em importantes achados no que concerne à filogenia e evolução do vírus e a história natural das infecções. Variantes Asiático-Americanas e E-350G de HPV-16 tem sido associadas com maior risco de persistência da infecção e câncer cervical quando comparadas com a variante Européia protótipo, embora esta ainda apresente alto risco quando comparada a outros tipos virais. Alguns estudos tem demonstrado diferenças funcionais entre as proteínas E6/E7 de distintas variantes moleculares de HPV-16 que poderiam explicar as diferenças no potencial oncogênico observadas. Dados recentes do nosso grupo apontaram para a expressão aumentada da proteína MAP2K1 especificamente em queratinócitos infectados com a variante E-350G (ou L83V). Estes dados apóiam resultados de outros que observaram que a via de MAPK está aumentada em células expressando a proteína E6 da variante E-350G (ou L83V). Pelo exposto, é necessário analisar a ação das proteínas E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 na via de transdução de sinal mediada por MAPK. Assim, objetiva-se: (1) Analisar os níveis de ativação de proteínas efetoras da via de MAPK (NOTCH1, MEK1/2 e ERK1/2) em queratinócitos infectados com E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 (AA, E-P, E-350G); (2) Analisar os efeitos da interação entre E6/E7 das diferentes variantes moleculares de HPV-16 com NOTCH1 sob o potencial transformante medido indiretamente através de ensaios de formação de colônia; (3) Analisar os efeitos da interação de E6/E7 das diferentes variantes moleculares de HPV-16 com NOTCH1 na indução de angiogênese; (4) Analisar os efeitos de E6/E7 das diferentes variantes moleculares sob a via de MAPK quanto à indução de AP1, NF κ B e outros fatores de transcrição. Os resultados gerados neste estudo serão de extrema relevância para avaliar o impacto da variabilidade intra-típica de HPV-16 sob o potencial oncogênico observado. (AU)



Título: Modulação da expressão de galectina-3 frente às pressões seletivas de pH e oxigenação: um mecanismo para a heterogeneidade tumoral?

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 74.501,72

Valor Desembolsado (R\$): 73.804,36

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/01/2013 **Término:** 30/06/2014

Resumo:

A heterogeneidade observada nos tumores humanos é um fenômeno extremamente importante para entender a progressão tumoral e a resposta à intervenção terapêutica. Diversos fatores, como níveis alterados de pH e oxigenação, contribuem para a heterogeneidade do tumor ao induzirem alterações genéticas ou modificações na expressão gênica das células tumorais. Com a atuação dessas diferentes pressões seletivas, é sugerida a coexistência de múltiplas populações de células tumorais, as quais assumem diferentes estratégias de sobrevivência. A galectina-3 é uma proteína de ligação a b-galactosídeos que se encontra envolvida na adaptação tumoral frente às pressões do microambiente como hipóxia, privação de nutrientes e ação de quimioterápicos. Em nosso laboratório, foi observada a expressão de novo da galectina-3 em tumores gerados nos animais knock-out para esse gene a partir de células de melanoma murino que possuem o gene dessa molécula silenciado por metilação do promotor. Assim, este trabalho procura entender que fatores influenciam a expressão de galectina-3 no tumor e qual a consequência desse fato para a progressão tumoral. É nossa intenção, portanto, verificar se a expressão de galectina-3 é alterada in vitro por flutuações de oxigenação e acidez, assim como verificar in vivo se um tumor heterogêneo em relação à galectina-3 tem maior chance de se estabelecer e crescer comparado a tumores não heterogêneos. (AU)



Título: Prevalência do aneurisma de aorta abdominal em pacientes portadores de tumores sólidos e avaliação do diâmetro do aneurisma de pacientes em quimioterapia

Pesquisador Responsável: Antonio Eduardo Zerati

Valor Concedido (R\$): 16.118,64

Valor Desembolsado (R\$): 16.045,48

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/02/2013 **Término:** 31/01/2014

Resumo:

Há trabalhos na literatura que evidenciam alterações da função endotelial provocadas pela quimioterapia, com relatos de indivíduos que desenvolveram dissecação da aorta durante o tratamento oncológico cuja etiologia parecia ser atribuível ao uso destas drogas. Quanto aos aneurismas arteriais, não está definida a influência do tratamento quimioterápico no risco de expansão e ruptura, especialmente nas dilatações da aorta abdominal, que são as mais frequentes. Essa relação pode influenciar na indicação precoce do tratamento cirúrgico de aneurismas da aorta em pacientes nos quais se planeja quimioterapia, o que explica a relevância do estudo que propomos. Dessa forma, por tratar-se de doenças que acometem pacientes de faixa etária semelhante, torna-se importante conhecer a prevalência de aneurisma da aorta abdominal em portadores de tumores sólidos e o comportamento das dimensões desses aneurismas naqueles em vigência de tratamento quimioterápico. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de aneurisma da aorta abdominal nos pacientes em tratamento oncológico por tumores sólidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) admitidos no período de Janeiro a Junho de 10. O outro objetivo consiste em verificar a evolução das dimensões do aneurisma nos indivíduos submetidos a tratamento quimioterápico. (AU)



Título: Avaliação prospectiva de fatores preditivos de resposta ao tratamento e prognósticos em pacientes com neoplasia avançada das vias biliares

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 260.202,88

Valor Desembolsado (R\$): 224.802,19

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 31/12/2015

Resumo:

Este será um estudo clínico quase-experimental e exploratório, prospectivo, de pacientes com câncer das vias biliares irressecável e/ou metastático e candidatos a tratamento paliativo utilizado na nossa rotina com o esquema de cisplatina e gencitabina. O objetivo principal deste estudo é avaliar de forma exploratória o papel do PET como preditor do comportamento biológico tumoral em pacientes com neoplasia de vias biliares em estágios avançados. Metodologia: Pacientes atendidos nos ambulatórios de Oncologia Gastrointestinal do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) serão rastreados para elegibilidade pelo seu oncologista. Serão elegíveis os pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo: Diagnóstico de adenocarcinoma de vias biliares intra ou extra-hepática (colangiocarcinoma intra e extra-hepático, adenocarcinoma de vesícula biliar) não passível de tratamento cirúrgico curativo. Disponibilidade do material histológico proveniente de cirurgia ou biópsia confirmando tratar-se de colangiocarcinoma ou adenocarcinoma de vesícula biliar. Candidatos a tratamento quimioterápico paliativo com cisplatina e gencitabina. Tratamento e Avaliações: Pacientes elegíveis serão tratados, com o esquema de quimioterapia contendo cisplatina e gencitabina, que faz parte da rotina do Instituto. Este consiste na combinação cisplatina 25 mg e gencitabina 1000 mg por via intravenosa no D1 e D8 a cada 21 dias. Este esquema quimioterápico é comumente utilizado neste cenário, com benefício clínico em torno de 70%, sendo a terapia padrão do nosso serviço. (AU)



Título: Prevalência do aneurisma de aorta abdominal em pacientes portadores de tumores sólidos e avaliação dos diâmetros do aneurisma de pacientes em quimioterapia

Pesquisador Responsável: Antonio Eduardo Zerati

Valor Concedido (R\$): 16.416,62

Valor Desembolsado (R\$): 16.343,46

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/02/2013 **Término:** 31/01/2014

Resumo:

Há trabalhos na literatura que evidenciam alterações da função endotelial provocadas pela quimioterapia, com relatos de indivíduos que desenvolveram dissecação da aorta durante o tratamento oncológico cuja etiologia parecia ser atribuível ao uso destas drogas. Quanto aos aneurismas arteriais, não está definida a influência do tratamento quimioterápico no risco de expansão e ruptura, especialmente nas dilatações da aorta abdominal, que são as mais frequentes. Essa relação pode influenciar na indicação precoce do tratamento cirúrgico de aneurismas da aorta em pacientes nos quais se planeja quimioterapia, o que explica a relevância do estudo que propomos. Dessa forma, por tratar-se de doenças que acometem pacientes de faixa etária semelhante, torna-se importante conhecer a prevalência de aneurisma da aorta abdominal em portadores de tumores sólidos e o comportamento das dimensões desses aneurismas naqueles em vigência de tratamento quimioterápico. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de aneurisma da aorta abdominal nos pacientes em tratamento oncológico por tumores sólidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) admitidos no período de Janeiro a Junho de 10. O outro objetivo consiste em verificar a evolução das dimensões do aneurisma nos indivíduos submetidos a tratamento quimioterápico. (AU)



Título: Efeitos cognitivos da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de cólon

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 104.466,14

Valor Desembolsado (R\$): 96.243,99

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 31/10/2015

Resumo:

Evidências consistentes sugerem que a quimioterapia (QT) sistêmica para o tratamento do câncer pode apresentar efeitos deletérios na cognição, levando a prejuízos de memória, atenção, velocidade de processamento, e função executiva. A maioria dos estudos anteriores, entretanto, foi realizada em mulheres com câncer de mama, o que levanta a possibilidade de que o déficit possa ter sido causado por alterações hormonais e/ou menopausa precoce induzidas pela QT. O estudo pretendido é uma análise prospectiva dos efeitos cognitivos da QT adjuvante em 60 pacientes portadores de câncer de cólon estádios II e III, em comparação a 60 indivíduos com câncer de cólon estágio II não submetidos à QT. Propõe-se uma avaliação cognitiva com testes neuropsicológicos e estudo multiparamétrico por ressonância magnética (RM) do encéfalo. Estudos de neuroimagem estrutural e funcional têm demonstrado que técnicas avançadas de RM exibem boa correlação com parâmetros clínicos e com medidas de desempenho cognitivo. São marcadores precoces de doença e sinalizam potenciais substratos neuropatológicos relacionados ao declínio funcional dos pacientes. A avaliação cognitiva será realizada antes do início da QT (t0), imediatamente após (t1) e 3 meses após o término do tratamento (t2). Uma subpopulação do estudo será submetida a exame de RM sem contraste em aparelho de alto campo, com estudos de volumetria, imagens de tensor de difusão, RM funcional, e perfusão com técnica arterial spin labeling. Esta pesquisa visa fornecer dados pioneiros sobre os efeitos cognitivos da QT em pacientes com câncer de cólon, com potenciais implicações na qualidade de vida destes indivíduos. (AU)



Título: Galectina-3 em mecanotransdução: implicações para o papel pró-angiogênico de galectina-3

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 350.776,45

Valor Desembolsado (R\$): 339.588,09

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 28/02/2015

Resumo:

A identificação de moléculas que desempenhem papéis multifuncionais, presentes tanto no microambiente quanto no tumor pode auxiliar o delineamento de terapias mais específicas/eficazes contra células tumorais melhores adaptadas. Diversos estudos mostraram galectina-3 (gal-3) com importante papel no sucesso tumoral por favorecer o crescimento tumoral, progressão, angiogênese e metástase. Esta galectina apresenta expressão modulada em diferentes cânceres e atua como modulador da adesão célula-matriz extracelular. Nosso grupo mostrou que a inoculação subcutânea de melanoma murino que expressa gal-3 em camundongos wild type induz um aumento da região vascularizada, maior crescimento tumoral e menor área necrótica comparado a inoculação de melanoma sem expressão de gal-3. Estudos recentes evidenciaram um aumento da expressão de gal-3 ao redor de áreas necróticas e em células tumorais na região intravascular de tumores primários e metástase. A presença de vasos mosaicos em tumores já foi descrita por diferentes grupos. O termo tubulogênese se refere a formação de estruturas tubulares por células endoteliais. Nesse contexto, o mimetismo vasculogênico é definido pela habilidade de células tumorais em mimetizar células endoteliais formando um padrão de redes semelhante ao de células vasculogênicas. Estudos recentes mostram que o silenciamento de gal-3 em células HUVEC reduz a formação de estruturas tubulares (tubulogênese). Semelhantes experimentos em células de melanoma, mostram que o silenciamento de gal-3 reduz o mimetismo vasculogênico e a capacidade de invasão. Levando em conta a importância da sinalização por mecanotransdução para as células endoteliais em contato com shear stress, presumimos que esta sinalização também pode ser importante para as células tumorais em contato com o fluxo sanguíneo. O efeito do shear stress na síntese de matriz extracelular e mais especificamente na expressão de galectina-3, por células de melanoma, ainda não foram investigados. Assim, a hipótese deste projeto é que, em células de melanoma, o shear stress induz modulações na expressão de gal-3 secretada para a matriz extracelular, induzindo mimetismo vasculogênico e/ou tubulogênese. O objetivo geral do presente projeto é avaliar o papel de gal-3 secretada, após shear stress, bem como a importância desta proteína na indução de mimetismo vasculogênico de células de melanoma humano e tubulogênese de células endoteliais. Os objetivos específicos deste projeto de pesquisa são: i) Investigar modulações na expressão de gal-3 após reorganização da matriz induzida por shear stress em células de melanoma humano. ii) Investigar se a

reorganização da matriz induzida pelo shear stress induz mimetismo vasculogênico e tubulogênese; iii) Avaliar o efeito da inibição de gal-3, na indução do mimetismo vasculogênico e tubulogênese; iv) Investigar se a reorganização da matriz induzida pelo shear stress induz formação de cluster de integrinas e ativação sinalização via FAK/SHP-2 em células de melanoma; v) Investigar se a reorganização da matriz induzida pelo shear stress modula a migração de células de melanoma; iv) Avaliar a expressão de proteínas envolvidas na angiogênese tumoral e mimetismo vasculogênico, após shear stress. Resultados preliminares deste projeto mostraram um aumento da expressão proteica de gal-3 no meio de cultura e na matriz extracelular de melanomas (SKMel37) submetidas à mecanotransdução por shear stress comparadas as células mantidas em condição estática. No homogenato total celular não houve alteração na expressão de gal-3 após estímulo por shear stress. A análise, por microscopia confocal, sugere que melanomas submetidos ao shear stress apresentam morfologia mais fusiforme do que as células mantidas na condição estática. Assim, resultados preliminares sugerem que a expressão de gal-3 é modulada por shear stress sendo assim uma interessante via para investigação de mecanismos pró-angiogênicos no microambiente tumoral. (AU)



Título: Prevalência e diversidade de Beta-papillomavirus em amostras anogenitais e orais de homens do estudo HIM

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 806.244,19

Valor Desembolsado (R\$): 801.442,26

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/05/2013 Término: 30/04/2015

Resumo:

O HPV é transmitido principalmente através do contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores do colo do útero, da vulva e do ânus em mulheres, câncer do pênis e do ânus em homens, assim como os tumores da cabeça e pescoço, em ambos os sexos. Estudos caso-controle realizados em mulheres com câncer cervical mostrou que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres de desenvolver esta neoplasia. No entanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV na região genital masculina. Desde 2005, um estudo prospectivo em homens Internacional (infecção por HPV em homens - HIM - Brasil, México, Estados Unidos) está sendo realizada com seguimento de 4.500 homens a cada 6 meses para 4 anos. Para genotipagem viral das amostras, uma metodologia capaz de identificar 37 tipos de HPV geralmente detectadas em amostras genitais femininas é utilizada. Análise inicial do estudo HIM revelou uma prevalência de HPV de 65,2%, dos quais 14,7% foram categorizadas como infecções não classificadas, ou seja, sem tipo definido. Entre essas amostras não classificadas de escroto / pênis e canal anal, alta prevalência de b-HPV foi observado usando um protocolo de PCR-sequenciamento. Além disso, um subconjunto de 17 amostras foi analisada por meio da metodologia de Luminex e infecções múltiplas por diferentes tipos de b-HPV foram desvendados na maioria das amostras, sugerindo que o protocolo de PCR-sequenciação pode subestimar a verdadeira prevalência de tipos virais "cutâneo". A fim de entender melhor o significado desses tipos virais da história natural da infecção por HPV, o nosso objetivo é: (1) Determinar a frequência de cada b-HPV detectados entre 1,000 amostras combinadas orais / peniana / canal anal em três diferentes visitas de acompanhamento; (2) Identificar fatores independentemente associados com a aquisição, persistência e eliminação dessas tipos de HPV em diferentes sítios anatômicos dos homens participantes do estudo HIM. Para atingir estes objetivos, pretende-se estabelecer em nosso laboratório a sensível metodologia de Luminex atualmente bem estabelecida para a detecção e tipagem de b-HPV. (AU)



Título: Análise do impacto das proteínas E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 sob as vias de transdução de sinal mediadas por MAPK

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 354.646,49

Valor Desembolsado (R\$): 338.066,55

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 31/07/2016

Resumo:

A infecção por HPV-16 está fortemente associada ao risco de desenvolvimento de neoplasias do colo do útero. Este é o tipo viral mais prevalente tanto em amostras de citologia normal quanto em amostras de câncer cervical no mundo todo. A variabilidade nucleotídica intra-típica de HPV-16 tem sido extensivamente estudada resultando em importantes achados no que concerne à filogenia e evolução do vírus e a história natural das infecções. Variantes Asiático-Americanas e E-350G de HPV-16 tem sido associadas com maior risco de persistência da infecção e câncer cervical quando comparadas com a variante Européia protótipo, embora esta ainda apresente alto risco quando comparada a outros tipos virais. Alguns estudos tem demonstrado diferenças funcionais entre as proteínas E6/E7 de distintas variantes moleculares de HPV-16 que poderiam explicar as diferenças no potencial oncogênico observadas. Dados recentes do nosso grupo apontaram para a expressão aumentada da proteína MAP2K1 especificamente em queratinócitos infectados com a variante E-350G (ou L83V). Estes dados apóiam resultados de outros que observaram que a via de MAPK está aumentada em células expressando a proteína E6 da variante E-350G (ou L83V). Pelo exposto, é necessário analisar a ação das proteínas E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 na via de transdução de sinal mediada por MAPK. Assim, objetiva-se: (1) Analisar os níveis de ativação de proteínas efetoras da via de MAPK (NOTCH1, MEK1/2 e ERK1/2) em queratinócitos transduzindo E6/E7 de diferentes variantes moleculares de HPV-16 (AA, E-P, E-350G); (2) Analisar os efeitos da interação entre E6/E7 das diferentes variantes moleculares de HPV-16 com NOTCH1 sob o potencial transformante medido indiretamente através de ensaios de formação de colônia; (3) Analisar os efeitos da interação de E6/E7 das diferentes variantes moleculares de HPV-16 com NOTCH1 na indução de angiogênese; (4) Analisar os efeitos de E6/E7 das diferentes variantes moleculares sob a via de MAPK quanto à indução de AP1, NF κ B e outros fatores de transcrição. Os resultados gerados neste estudo serão de extrema relevância para avaliar o impacto da variabilidade intra-típica de HPV-16 sob o potencial oncogênico observado. (AU)



Título: Indicadores de qualidade de terapia nutricional enteral para pacientes oncológicos: frequência de diarreia e constipação

Pesquisador Responsável: Dan Linetzky Waitzberg

Valor Concedido (R\$): 12.358,25

Valor Desembolsado (R\$): 12.358,25

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 31/12/2013

Resumo:

Os pacientes com câncer estão mais suscetíveis à perda de peso e tecidos corporais que, aliados ao tratamento, podem contribuir com a desnutrição. A alta prevalência de complicações gastrointestinais, como a diarreia e a constipação, podem agravar esses processos, bem como a localização, o tipo de tumor, a presença e a duração de sintomas. A diarreia também pode estar relacionada à contaminação microbiológica da dieta, velocidade de infusão, volume administrado, idade do indivíduo e período de hospitalização. A Terapia Nutricional Enteral (TNE) frequentemente é associada à ocorrência de diarreia. Esta ocorrência pode gerar mudanças no tratamento, aumento no custo e tempo hospitalar e se torna, um importante indicador de qualidade de vida do paciente com câncer. Da mesma forma, a monitoração da ocorrência de constipação é importante para o prognóstico da doença em pacientes críticos. O estudo tem como objetivo avaliar a frequência do registro de diarreia e constipação em pacientes em TNE do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), antes e após treinamento através da construção e avaliação dos indicadores de qualidade em Terapia Nutricional (TN), determinando a sua efetividade e promovendo esclarecimentos sobre a qualidade da TN em um Centro de Excelência em Tratamento Oncológico. Após primeira análise será promovido um treinamento para equipe assistencial e novamente coletado os indicadores. Os resultados serão analisados através de metas propostas pelo International Life Sciences Institute (ILSI) antes e após treinamento e serão divulgados os protocolos institucionais elaborados pela Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) do ICESP, que trata do manejo da diarreia e constipação em pacientes oncológicos. (AU)



Título: Perfil de expressão de biomarcadores no carcinoma de canal anal e correlação com falha ao tratamento com quimio-radioterapia

Pesquisador Responsável: Renata de Almeida Coudry

Valor Concedido (R\$): 253.630,14

Valor Desembolsado (R\$): 221.841,89

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/05/2013 **Término:** 31/07/2015

Resumo:

O câncer do canal anal é uma neoplasia rara, mas que vem apresentando aumento em sua incidência, atualmente estimada em 1.4 a cada 100.000 homens e 1.7 a cada 100.000 mulheres. Existem evidências de que os principais fatores de risco para o câncer de canal anal são infecção persistente pelo HPV (papilomavírus humano), imunossupressão por infecção pelo HIV e tabagismo. Em outros tipos de tumores sólidos, a exemplo do câncer de cólon, são conhecidos biomarcadores que se correlacionam com agressividade da doença e benefício do tratamento quimioterápico. O conhecimento desses marcadores no câncer de canal anal poderá permitir um tratamento mais direcionado e mais custo-efetivo desta neoplasia. Objetivo: Identificar biomarcadores que se correlacionem com desfecho de eficácia (resposta ao tratamento) em pacientes com carcinoma de células escamosas do canal anal. Como objetivo secundário, avaliar correlação dos biomarcadores com sobrevida livre de progressão, sobrevida global e se há diferença entre pacientes HIV-positivo e HIV-negativo. Metodologia: Será pesquisada expressão protéica de Ki-67, CDKN1A, Timidilato Sintase e ERCC-1 por imunistoquímica e mutação nos genes EGFR, KRAS, BRAF e TP53 em blocos teciduais (incluídos em parafina) de pacientes com câncer de canal anal tratados com quimio-radioterapia no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Pesquisa e genotipagem do HPV serão realizadas através da plataforma HPV INNO-LiPA Extra Genotyping Assay, incluindo 7 tipos de baixo risco (6, 11, 40, 43, 44, 54 e 70), 18 subtipos de alto risco (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82) e alguns tipos adicionais (69, 71 e 74). Estatística descritiva será usada para as características da população estudada e a frequência das alterações nos biomarcadores. Variáveis tempo-para-o-evento serão estimadas pelo método de Kaplan Meier. Análises correlativas entre biomarcadores e o desfecho clínico de taxa de resposta serão avaliadas através de Teste Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher quando indicado. Intervalo de confiança de 95% será calculado para a frequência de alterações de biomarcadores. Análises correlativas entre biomarcadores e o desfechos clínicos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global de acordo com infecção pelo HIV serão avaliados pelo teste de log rank (variáveis tempo-para-o-evento). Teste de Bonferroni será utilizado para múltiplas comparações. (AU)



Título: Avaliação do uso do ⁶⁸Ga-peptídeo análogo de somatostatina PET/CT como ferramenta diagnóstica em tumores neuroendócrinos e sua correlação com marcadores moleculares

Pesquisador Responsável: Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff

Valor Concedido (R\$): 367.028,47

Valor Desembolsado (R\$): 337.016,09

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/06/2013 **Término:** 30/11/2015

Resumo:

Apesar dos recentes avanços terapêuticos, a ressecção cirúrgica dos tumores neuroendócrinos (TNE) permanece como o único tratamento com potencial de cura e, portanto o desenvolvimento de exames que permitem sua detecção precoce é importante. Os exames utilizados para localização destes tumores incluem os de imagem estruturais (ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética (RM)) bem como os exames funcionais os quais se baseiam na propriedade dos TNE de expressarem receptores de somatostatina na sua superfície (cintilografia com ¹¹¹In-DTPA-octreotida (OctreoScan). A CT com emissão de pósitron que utiliza a deoxiglicose marcada com ¹⁸F (18FDG PET/CT) é um exame de alta resolução, útil em tumores com alto metabolismo de glicose. Os estudos que avaliaram sua eficácia em TNE revelaram alta sensibilidade nos tumores de alto grau, entretanto a maioria destes tumores é indolente e de baixo consumo de glicose e portanto a 18FDG PET/CT tem pouca utilidade. O desenvolvimento recente da PET/CT utilizando análogos de somatostatina marcados com ⁶⁸Gálio proporciona associar a sensibilidade dos exames estruturais com a especificidade dos exames funcionais. Estudos recentes sugerem a superioridade desta ferramenta em relação aos exames convencionais disponíveis nos vários tipos de tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados. O objetivo primário deste projeto é avaliar a eficácia do ⁶⁸Ga-PEPTÍDEO ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA PET/CT em diferentes tipos de tumores neuroendócrinos e o objetivo secundário é correlacionar estes achados com o índice de proliferação Ki-67 e expressão gênica e proteica dos receptores de somatostatina e dos microRNAs considerados reguladores desses receptores. Este projeto foi desenvolvido por um grupo multidisciplinar envolvendo endocrinologistas, oncologistas, patologistas, biólogos e médicos da medicina nuclear. Como a história natural, avaliação diagnóstica e tratamento destes diversos tumores são diferentes foi optado pelo desenvolvimento de subprojetos específicos que visam o mesmo objetivo primário e secundário obedecendo às particularidades de cada tumor. (AU)



Título: Heart Failure Congress 13

Pesquisador Responsável: Marília Harumi Híguchi dos Santos

Valor Concedido (R\$): 14.541,52

Valor Desembolsado (R\$): 14.541,52

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reunião - Exterior

Vigência: Início: 25/05/2013 Término: 28/05/2013

Resumo:



Título: Aumento transitório da perfusão tumoral como estratégia de melhora da distribuição de moléculas com potencial terapêutico em modelo experimental de melanoma

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 685.462,19

Valor Desembolsado (R\$): 659.961,71

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/07/2013 **Término:** 31/12/2015

Resumo:

Uma questão crítica no tratamento de pacientes com câncer é a acessibilidade de quimioterápicos a tumores após sua administração sistêmica. A elevada pressão intersticial dos tumores, decorrente da alta permeabilidade dos vasos tumorais e da baixa drenagem linfática, dificulta a infusão intratumoral de moléculas circulantes na corrente sanguínea, o que caracteriza um obstáculo à eficácia terapêutica. O uso de soluções hipertônicas parece ser uma estratégia interessante para aumentar as pressões hidrostática e coloidosmótica no plasma e, assim, reduzir a diferença de pressão entre interstício tumoral e vaso sanguíneo, resultando em melhor transporte transcápilar. Com base nisso, propomos neste projeto avaliar se mudanças transitórias na pressão hidrostática sanguínea através do uso de soluções hipertônicas favorecem a perfusão e distribuição de moléculas de potencial terapêutico em um modelo experimental de melanoma. Para isso, utilizaremos cisplatina, quimioterápico citotóxico de baixo peso molecular, e um anticorpo monoclonal específico para o fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGF-2), fator crítico para angiogênese e metástase em melanoma. Serão adotados métodos de imagem *in vivo* não invasivos, tais como SPECT e ultrassom, bem como abordagens histológicas e moleculares para avaliar a captação no tumor desses agentes quando administrados em veículo hipertônico e a resposta tumoral por trás dessa captação. Os resultados a serem obtidos contribuirão para aprimorarmos a forma como nós administramos agentes quimioterápicos, de modo a alcançarmos uma melhor eficácia antitumoral. (AU)



Título: Avaliação do papel funcional da expressão intra- e extracelular de PAR-4 (prostate apoptosis response-4) na tumorigênese da mama: implicações na quimiosensibilidade e potencial antitumoral

Pesquisador Responsável: Maria Aparecida Nagai

Valor Concedido (R\$): 1.100.810,14

Valor Desembolsado (R\$): 1.080.743,64

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/08/2013 **Término:** 31/08/2015

Resumo:

O câncer de mama é a neoplasia mais comum e a principal causa de morbidade e mortalidade entre as mulheres no mundo. No Brasil, dados de registros de câncer do Ministério da Saúde apontam o câncer de mama como a segunda neoplasia maligna mais frequente e a principal causa de mortalidade na população feminina, com estimativas de ocorrência de 52 mil novos casos de câncer de mama para o biênio 12/13, representando um importante problema de saúde no país (INCA, Ministério da Saúde 12; <http://www.inca.gov.br>). Nas últimas duas décadas, diversos estudos foram realizados buscando identificar alterações genéticas que possam ser utilizadas como marcadores no câncer de mama, entretanto, com poucas exceções, como é o caso do HER2, que é utilizado na clínica com sucesso, poucos biomarcadores efetivos foram identificados. Diversas evidências experimentais indicam que o gene PAWR (PKC apoptosis WT1 regulator; também denominado de PAR-4, prostate apoptosis response-4) desempenha papel central na sobrevivência celular e tem potencial terapêutico com seletividade para células tumorais. O PAR-4 tem papel importante nas vias intrínseca e extrínseca da apoptose, induzindo apoptose por sua habilidade de ativar a via de sinalização Fas-FasL-FADD-caspase 8, por inibir a via de sobrevivência celular do NF- κ B, que requer a fosforilação de PAR-4 no resíduo T155 mediada por PKA e também por sua capacidade de regular negativamente a expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2. A expressão de PAR-4 endógeno não é suficiente para causar a morte celular, mas é essencial para aumentar a sensibilidade da maioria das células de câncer a um segundo estímulo apoptótico. A proteína Par-4 também pode ser secretada por células normais ou tumorais induzindo apoptose em células vizinhas. Além disso, estudos *in vivo* demonstraram que animais transgênicos expressando Par-4 ou o domínio SAC de Par-4 apresentam desenvolvimento normal e são resistentes ao desenvolvimento de câncer, sugerindo que a proteína Par-4, ou o domínio SAC de Par-4, apresenta propriedade antitumoral, com potencial terapêutico e seletividade para células tumorais. Este projeto visa dar continuidade ao estudo do papel funcional do gene PAR-4 em câncer de mama, explorando resultados obtidos em projetos anteriores desenvolvidos em nosso laboratório (Processo No 2006/01026-0 e 10/16543-5). Para isto serão desenvolvidos cinco subprojetos utilizando modelo de câncer de mama, *in vitro* e *in vivo*, com a aplicação de diferentes técnicas de biologia molecular e celular. Os principais objetivos são: 1) validar o papel de Par-4,

intracelular e secretado, na sobrevida e quimiosensibilidade em diferentes células de câncer de mama em cultura; 2) investigar o papel desempenhado por Par-4 no microambiente e nas células de câncer de mama na formação de tumor e na quimiosensibilidade ao docetaxel e 5-Fluoracil; 3) utilizar a técnica de Chip-Seq visando identificar potenciais sítios de ligação para o gene supressor de tumor PAR-4 em células de câncer de mama; 4) realizar um estudo piloto para a construção e caracterização do potencial antitumoral de vetores adenovirais contendo o domínio SAC de Par-4 com potencial vacinal; e 5) utilizar técnica de sequenciamento de nova geração para identificação de mutações no gene PAR-4 em tumores de mama. Participarão do projeto pesquisadores da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado. Os resultados deste estudo deverão gerar novos conhecimentos que permitam melhorar nossa compreensão sobre o papel do gene supressor de tumor Par-4 no processo de tumorigênese da mama e levar a caracterização de seu potencial como biomarcador na avaliação de risco, prognóstico e seleção mais adequada de regimes terapêuticos para as pacientes com câncer de mama. (AU)



Título: Atividades de radioisótopos administradas em medicina nuclear e proposta de nível diagnóstico de referência (DRL) para o Brasil

Pesquisador Responsável: José Willegaignon de Amorim de Carvalho

Valor Concedido (R\$): 25.399,76

Valor Desembolsado (R\$): 21.682,76

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/08/2013 **Término:** 31/07/2015

Resumo:

Desde a descoberta dos raios X em 1895, as radiações ionizantes têm sido amplamente utilizadas em diferentes segmentos da sociedade, principalmente nas áreas científica e médica. Estima-se que exista um acréscimo de 10%/ano no número de exames radiológicos e 5%/ano em exames de medicina nuclear, crescimento marcado principalmente pela introdução e difusão de procedimentos de PET/CT. Este acréscimo implica num aumento significativo das exposições à radiação de pacientes, profissionais de saúde e meio ambiente, elevando o risco radiológico existente nesses procedimentos. Assim, torna-se necessário manter o controle das exposições e reduzir as doses de radiação ao mínimo estritamente necessário para o diagnóstico médico. Uma das ferramentas úteis para o controle e redução das exposições é estabelecer um guia diagnóstico de referência (DRL) e padronização da técnica segundo as recomendações da Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP) e Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA). Além da função básica de controle e otimização das doses, o DRL permite levantar os tipos de exames e as quantidades de atividade administradas em exames de medicina nuclear no país, estabelecer quantidades de atividades que sirvam como referência em exames diagnósticos de acordo com as técnicas e os tipos de equipamentos utilizados, providenciar ações corretivas para quantidades excedentes, salvo quando justificadas, permitindo, assim, manter as doses a níveis tão baixos quanto praticáveis e de acordo com as necessidades clínicas dos pacientes. O uso do DRL também permite reduzir as exposições de profissionais de saúde e meio ambiente, seja pela diminuição no número de exames, atividades administradas e potencial de contaminação por substâncias radioativas. Todavia, no momento, o Brasil não possui um DRL para a área de medicina nuclear, o que pode levar a uma heterogeneidade nas atividades administradas de radioisótopos dentro do território nacional, a não padronização da técnica, ao descontrole das exposições e a riscos radiológicos não justificados, necessitando, portanto, de estudos científicos que levem ao estabelecimento de um DRL local para um melhor controle das exposições e qualidade dos serviços prestados à sociedade. Neste contexto, o objetivo principal deste estudo é o de providenciar um levantamento em nível nacional das atividades, equipamentos e técnicas adotadas na medicina nuclear visando fornecer, ao final do estudo, uma proposta de DRL que sirva como referência para o Brasil. (AU)



Título: Modulação da expressão de galectina-3 frente às pressões seletivas de pH e oxigenação: um mecanismo para a heterogeneidade tumoral? avaliação do crescimento tumoral através do uso de imagem por bioluminescência

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 12.745,81

Valor Desembolsado (R\$): 12.505,14

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/07/2013 **Término:** 31/03/2014

Resumo:

Tumores em geral possuem origem monoclonal, contudo observa-se grande heterogeneidade entre os diferentes tumores e também em um único tumor, onde há variabilidade entre as células tumorais individuais. Um fator importante para essa variabilidade são as alterações genéticas e epigenéticas acumuladas no genoma das células, que modulam a expressão gênica e síntese de proteínas, importantes para o fenótipo das células transformadas. Essa modulação contribui para a sobrevivência, adaptação e proliferação no microambiente tumoral. A galectina-3 está relacionada a diferentes eventos importantes para o desenvolvimento e progressão tumoral, isto se deve a sua capacidade de se ligar a várias moléculas. Estudos indicam que há variação da expressão gênica e dos níveis proteicos de galectina-3 nas células tumorais em diferentes estágios do desenvolvimento tumoral. Considerando a heterogeneidade do microambiente tumoral e das células individuais, além da atuação da galectina-3 para o desenvolvimento tumoral, este trabalho tem por objetivo a aplicação de uma ferramenta não invasiva para avaliar o crescimento tumoral por meio de luminescência, através da qual analisaremos a formação de tumores a partir de células que expressam galectina-3, células que não expressam galectina-3 e de uma população composta de células positivas e negativas para galectina-3 em diferentes proporções, avaliando se a ausência de galectina-3 ou se sua expressão homogênea ou heterogênea confere alguma vantagem ao crescimento de melanoma murino. (AU)



Título: Associação da imunoterapia mediada pela transferência gênica de p19Arf e interferon-beta com morte imunogênica induzida pelo quimioterápico doxorrubicina para o tratamento do câncer

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 348.099,64

Valor Desembolsado (R\$): 289.526,93

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/08/2013 **Término:** 31/03/2018

Resumo:

O sistema imunológico pode combater e prevenir o desenvolvimento de células tumorais. Entretanto, durante as múltiplas etapas da tumorigênese, as células tumorais perdem progressivamente a sua imunogenicidade e se tornam menos susceptíveis aos mecanismos imunes antitumorais. Além disso, o ambiente imunossupressor tumoral pode reverter esses mecanismos e fazer com que este sistema exerça funções pró-tumorais. Dessa forma, o restabelecimento do sistema imunológico pode ser considerado como um fator determinante para o sucesso do tratamento do câncer. Entre os métodos que podem ser utilizadas para este fim, a combinação da imunoterapia do câncer com quimioterapia pode ser considerada como uma estratégia interessante. Pois, esta poderia, ao mesmo tempo, ativar uma resposta imune, diminuir os mecanismos imunossupressores e aumentar a susceptibilidade das células tumorais ao ataque imune. Dados do nosso laboratório também evidenciam um efeito sinérgico entre essas terapias. Primeiramente, demonstramos que transferência gênica de p19Arf (proteína supressora de tumor) e Interferon-beta (IFN², citocina imunomodulatória) mediado por adenovirus induz morte celular e resposta imune antitumoral contra um desafio secundário. Em seguida, a combinação destes vetores foi aplicada como imunoterapia antes do tratamento com o quimioterápico cisplatina, resultando em uma dramática redução da progressão tumoral em comparação com as terapias individuais. Embora esta resposta favorável na presença das duas terapias, a cisplatina não induz morte imunogênica (uma forte resposta antitumoral pela via das células dendríticas e dos linfócitos T CD4+ e CD8+). Dessa forma, com a finalidade de potencializar a resposta imune antitumoral, torna-se interessante associar a imunoterapia mediada pela transferência gênica de p19Arf/IFN² com a morte imunogênica induzida pelo quimioterápico doxorrubicina. Hipotetizamos que os efeitos imunoestimuladores da imunoterapia p19Arf/IFN² e da morte imunogênica atuam de maneira sinérgica sobre o sistema imunológico, alterem a imunossupressão provocada pelo microambiente tumoral e favoreçam o tratamento do câncer. (AU)



Título: Regulação pós-transcricional do gene PHB por proteínas de ligação a RNA e microRNAs em melanoma humano

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 401.487,57

Valor Desembolsado (R\$): 391.710,57

Modalidade: Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 02/01/2014 **Término:** 01/01/2015

Resumo:

O melanoma cutâneo é um tipo de tumor epitelial originado nos melanócitos. Este tumor representa 4% das neoplasias malignas de pele e é considerado um importante problema de saúde pública, devido sua alta progressão para metástase e resistência ao tratamento. Estudos prévios de nosso grupo revelou o acúmulo de proibitina (PHB) em linhagens de melanoma humano após o tratamento com cisplatina. A PHB é uma chaperona evolutivamente conservada e envolvida em diversos processos celulares, incluindo proliferação e ciclo celular. Nosso grupo também revelou que alelos raros do SNP rs6917 na região 3'UTR do gene PHB (3'UTR-PHB) é fator de risco para o desenvolvimento de melanoma em pacientes habitantes de regiões com alto índice de UVB. Transcritos com longa 3'UTR são alvos sugestivos de regulação pós-transcricional, como é o caso de uma isoforma do gene PHB. Proteínas de ligação a RNA (RBPs) e microRNAs (miRNAs) são mediadores chave da regulação pós-transcricional e a ação aberrante destes fatores podem levar a tumorigênese. Contudo, os reguladores pós-transcricionais de PHB em melanoma ainda não foram descritos. Neste projeto, serão caracterizadas as RBPs e miRNAs que atuam na região 3'UTR-PHB em linhagens não-melanoma e de melanoma humano parental e transformadas com a 3'UTR-C (alelo selvagem) e 3'UTR-PHB-T (alelo raro). Após caracterização funcional, os reguladores pós-transcricionais de PHB poderão ser utilizados como putativos marcadores do desenvolvimento e/ou quimiorresistência do melanoma. (AU)



Título: Espiritualidade em oncologia: demanda, características e sua influência na qualidade de vida dos pacientes

Pesquisador Responsável: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Valor Concedido (R\$): 17.839,52

Valor Desembolsado (R\$): 17.498,58

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/10/2013 **Término:** 30/09/2014

Resumo:

Frente à crescente literatura abordando a importância do papel da espiritualidade no tratamento de pacientes de patologias diversas e do escasso conhecimento na área de oncologia, o estudo se propõe a avaliar a demanda da abordagem de espiritualidade, avaliar o perfil espiritual, a qualidade de vida de pacientes oncológicos e se existe associação entre espiritualidade e qualidade de vida dos pacientes oncológicos. O objetivo primário do estudo é avaliar a demanda de assistência em espiritualidade em pacientes oncológicos em nossa instituição e descrever o perfil religioso e espiritual dos pacientes oncológicos. O estudo ocorrerá em duas fases: primeira fase - validação do questionário "The Spiritual Needs Assessment For Patients" (SNAP) para o português e na segunda fase - estudo observacional sobre a percepção da espiritualidade no tratamento e questionário "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Spiritual Well-Being" (FACIT- Sp) que aborda qualidade de vida e espiritualidade atual do paciente. Para a primeira fase serão necessários quarenta pacientes e para a segunda fase trezentos pacientes (AU)



Título: As vias de p53/ARF e interferon-beta como alvos de terapia gênica de carcinoma colorretal

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 361.584,24

Valor Desembolsado (R\$): 299.910,57

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/11/2013 **Término:** 31/10/2016

Resumo:

O câncer colorretal é o terceiro em mortalidade, e apesar das classificações moleculares, entre 30% e 40% dos pacientes apresentam recidiva após quimioterapia, o que aponta a necessidade de novas estratégias terapêuticas. É crescente o estudo de vetores virais para a terapia gênica do câncer, e dados do nosso laboratório mostraram que a entrega combinada dos genes Arf (supressor tumoral) e interferon- β (IFN β , citocina imunomodulatória), via vetores adenovirais sob o controle do promotor responsivo à p53 causou indução de morte celular massiva e um efeito imunomodulatório importante. Entretanto, esses resultados foram observados em camundongos. O presente trabalho pretende avaliar se o efeito observado com esta combinação de transferência gênica se repete em modelo de carcinoma humano utilizando a linhagem HCT116 (carcinoma colorretal humano, p53-selvagem) em ensaios in vitro e in vivo. Pretendemos também iniciar trabalhos para avaliar o papel de p53 nesta resposta através do uso da linhagem isogênica, HCT116p53 $^{-/-}$, onde o p53 endógeno foi nocauteado. Também, montaremos um modelo ex vivo para avaliar a resposta de células dendríticas (principal direcionadora da resposta imune) e células T de pacientes com câncer e doadores saudáveis frente às linhagens tratadas com nossos vetores virais. Com este projeto, nossa abordagem de terapia gênica será avaliada em um modelo humano que revelará não apenas a resposta aos transgenes, mas também abrirá o caminho para estudar o papel de p53 em nossos tratamentos e se este tratamento poderá ativar uma resposta imunológica em modelo humano. (AU)



Título: Retorno ao trabalho em pacientes com câncer de mama tratadas em um serviço oncológico do Sistema Único de Saúde (SUS)

Pesquisador Responsável: Max Senna Mano

Valor Concedido (R\$): 16.026,03

Valor Desembolsado (R\$): 15.626,43

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/05/2014 **Término:** 31/03/2015

Resumo:

Trata-se de um estudo prospectivo e observacional que irá avaliar a frequência de retorno ao trabalho após o diagnóstico e tratamento do câncer de mama inicial ou localmente avançado, assim como a mediana de tempo (em meses) até tal desfecho. O estudo prevê a inclusão de 275 pacientes provenientes do Ambulatório de Oncologia e Mastologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), as quais serão identificadas a partir dos CID's 10 C.50 e D.05. (AU)



Título: Citorredução cirúrgica laparoscópica versus laparotômica no carcinoma seroso de ovário avançado, previamente tratado com quimioterapia neoadjuvante: análise da eficácia cirúrgica e da segurança oncológica

Pesquisador Responsável: Giovanni Mastrantonio Di Favero

Valor Concedido (R\$): 8.538,93

Valor Desembolsado (R\$): 8.538,93

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/06/2014 **Término:** 30/11/2014

Resumo:

O câncer de ovário é a segunda neoplasia maligna ginecológica mais comum nos países ocidentais, porém é a mais letal delas. No Brasil, o carcinoma do ovário é a terceira neoplasia ginecológica mais frequente, demonstrando uma clara tendência de aumento nas últimas décadas. Aproximadamente 80% das mulheres afetadas são diagnosticadas com formas avançadas da doença, nas quais o prognóstico é bastante reservado. O tratamento moderno do câncer de ovário é multimodal, baseado em cirurgia e quimioterapia. A sequência destas terapias ainda é motivo de intensos debates na literatura, sendo que a cirurgia primária sucedida pela quimioterapia adjuvante ainda é considerada como de eleição. Destacamos que a cirurgia deve ser norteada pelo princípio da citorredução máxima, porém em um número considerável de pacientes o procedimento não é factível por razões técnicas (volume de doença) ou clínicas. No sentido de aumentar as taxas de ressecção cirúrgica completa e melhorar a performance clínica dos pacientes, procurou-se inverter a ordem das terapias de forma que a quimioterapia seria o tratamento inicial e a cirurgia tornar-se-ia de intervalo. Com isso, foi possível promover uma importante redução tumoral antes da cirurgia citorredutora. Conseqüentemente, procedimentos complexos com relevante morbi-mortalidade são frequentemente substituídos por cirurgias de menor magnitude. Sabemos que a laparoscopia reduz consideravelmente a morbidade cirúrgica e acelera o regresso dos pacientes às atividades habituais. Apesar de não haver estudos disponíveis que diretamente analisaram a segurança oncológica da citorredução feita por via laparoscópica na era da quimioterapia neoadjuvante, um recente editorial publicado por Nezhat et al. em 13 incita os ginecologistas oncológicos a considerar futuramente esta abordagem como sendo válida para pacientes selecionadas. Com o intuito de beneficiar uma parcela considerável de mulheres com a cirurgia minimamente invasiva e comprovar especulações correntes na literatura científica, desenvolvemos um estudo piloto para avaliar a aplicabilidade e a segurança oncológica da citorredução realizada por laparoscopia, em pacientes selecionadas, afetadas pela neoplasia em estágio avançado. (AU)



Título: Prevalência e diversidade de Beta-papilomavirus em amostras anogenitais e orais de homens do Estudo HIM

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Síchero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 107.849,05

Valor Desembolsado (R\$): 104.058,28

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/03/2014 **Término:** 31/03/2016

Resumo:

O HPV é transmitido principalmente através do contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores do colo do útero, da vulva e do ânus em mulheres, câncer do pênis e do ânus em homens, assim como os tumores da cabeça e pescoço, em ambos os sexos. Estudos caso-controlado realizados em mulheres com câncer cervical mostrou que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres de desenvolver esta neoplasia. No entanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV na região genital masculina. Desde 2005, um estudo prospectivo em homens Internacional (infecção por HPV em homens - HIM - Brasil, México, Estados Unidos) está sendo realizada com seguimento de 4.500 homens a cada seis meses para quatro anos. Para genotipagem viral das amostras, uma metodologia capaz de identificar 37 tipos de HPV geralmente detectadas em amostras genitais femininas é utilizada. Análise inicial do estudo HIM revelou uma prevalência de HPV de 65,2%, dos quais 14,7% foram categorizadas como infecções não classificadas, ou seja, sem tipo definido. Entre essas amostras não classificadas de escroto/pênis e canal anal, alta prevalência de b-HPV foi observado usando um protocolo de PCR-sequenciamento. Além disso, um subconjunto de 17 amostras foi analisada por meio da metodologia de Luminex e infecções múltiplas por diferentes tipos de beta-HPV foram desvendados na maioria das amostras, sugerindo que o protocolo de PCR-sequenciamento pode subestimar a verdadeira prevalência de tipos virais "cutâneo". A fim de entender melhor o significado desses tipos virais da história natural da infecção por HPV, o nosso objetivo é: (1) Determinar a frequência de cada b-HPV detectados em amostras combinadas orais/peniana/canal anal de 800 homens participantes do estudo HIM; (2) Identificar fatores independentemente associados com a detecção desses tipos de HPV em diferentes sítios anatômicos dos homens participantes do estudo HIM. Para atingir estes objetivos, pretende-se utilizar a sensível metodologia de Luminex atualmente bem estabelecida para a detecção e tipagem de beta-HPV. (AU)



Título: Associação entre a sinalização mediada por PAF e seu receptor e autofagia em linhagens de melanoma humano expostas a ciclos de hipóxia e reoxigenação e privação de nutriente

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 18.550,05

Valor Desembolsado (R\$): 18.026,20

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/01/2014 **Término:** 31/12/2014

Resumo:

Melanoma, assim como outros tumores sólidos, é formado por uma massa heterogênea de células, cuja distribuição de oxigênio e nutrientes pelos vasos sanguíneos se dá de maneira desigual. Com a excessiva proliferação celular, algumas áreas do tumor sofrem privação de nutrientes e ficam expostas à condição de hipóxia. Em ambos os contextos, além das células sofrerem apoptose e necrose, pode haver ainda o desencadeamento do mecanismo de autofagia. Como este processo catabólico, importante para manutenção da homeostase celular através do "serviço de limpeza" e para sobrevivência, ocorre em situações frequentemente observadas na massa tumoral, o interesse em relacionar este mecanismo com o processo de progressão tumoral tem aumentado nos últimos anos. A autofagia pode ser amplificada pela reperfusão de áreas que estavam submetidas à hipóxia e alguns estudos sugerem que células que sofrem autofagia são exatamente aquelas que possuem resistência ao tratamento. Além desta amplificação, esta reoxigenação poderia levar a produção da molécula PAF e seus derivados pela oxidação dos lipídeos da membrana celular. PAF não está estocado nas células, tendo sua síntese dependente da ativação celular por diferentes estímulos, como fatores de crescimento, radiação, estresse oxidativo, e é secretado por diferentes tipos de células, como células endoteliais, inflamatórias, células do estroma e células tumorais, incluindo melanoma. Como parece haver uma relação entre o receptor de PAF e proteção ao dano celular, temos como objetivo avaliar a possível relação entre a via de PAF e seu receptor, PAFR, e autofagia em uma linhagem de melanoma humano, utilizando como modelo ciclos de hipóxia e reoxigenação e privação de nutriente. Assim, a linhagem SKmel37 será exposta a condições de hipóxia seguida de reoxigenação e privação de nutriente, de modo a observar a expressão de PAFR em níveis protéicos, comparando esta expressão com os controles. Além disso, a autofagia também será analisada neste mesmo modelo experimental. Uma vez determinadas as melhores condições para a observação destes eventos, será estudada a relação entre PAFR e autofagia utilizando um inibidor de autofagia, 3-metiladenina, e um antagonista de PAFR, WEB 2086. Se, de fato, houver uma maior expressão de PAFR neste modelo, bem como uma maior ativação de autofagia, e se houver uma relação entre ambos, utilizar o antagonista de PAFR pode ser um bom alvo terapêutico que melhore a eficiência do tratamento convencional com quimioterápico. (AU)



Título: Transferência gênica de p19Arf e interferon-beta: delineando a importância de sua combinação em modelos murinos de terapia gênica do câncer

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 996.688,60

Valor Desembolsado (R\$): 986.339,32

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/04/2014 **Término:** 30/06/2016

Resumo:

Melanoma é um tumor de difícil tratamento após sua metástase. Abordagens tradicionais, como quimioterapia com dacarbazine, são limitadas em sua eficácia, enquanto drogas mais novas embora mais eficazes, como vemurafinib (inibidor de B-Raf), são associadas com a aquisição de resistência à terapia. Entretanto, sendo que 90% dos melanomas retêm p53 selvagem, nós propomos que este genótipo pode fornecer vantagens que favorecem o desenvolvimento de novos tratamentos, como a terapia gênica. Para este fim, o Laboratório de Vetores Virais, LVV (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo-ICESP), tem desenvolvido uma série de ferramentas de transferência gênica que oferecem a expressão do transgene sob controle de um promotor responsivo à p53. Quando utilizamos estas ferramentas para transferir p19Arf (proteína supressora de tumor, parceira funcional de p53) e mais interferon-beta (IFN², citocina imunomodulatória com atividades anti-tumorais), observamos, in vitro e in vivo, que a combinação, mas não a transferência gênica individual, foi associada a um aumento na morte de células de melanoma murino B16 (p53 endógeno selvagem). No entanto, ensaios adicionais são necessários para delinear o impacto desta combinação em comparação com a transferência gênica de p19Arf ou IFN² sozinhos. Nós iniciaremos estes ensaios explorando se o tratamento combinado induz bona fide morte imunogênica, indicada pela liberação de calreticulina, ATP e HMGB1. Adicionalmente, ensaios serão realizados utilizando indutores químicos de IFN² ou aplicação de IFN² recombinante com a finalidade de melhor definir o papel de IFN² endógeno versus exógeno para a indução de morte celular na presença de p19Arf. A ativação de p53 endógena por Nutlin-3, molécula ativadora de p53 e antagonista de MDM2, será empregada em combinação com o tratamento com IFN² (sendo transferência gênica ou proteína recombinante) para revelar as limitações da abordagem farmacológica. E mais, exploraremos se a transferência in vivo de p19Arf e IFN² induz uma resposta anti-tumoral que confere proteção imunológica que contra a formação de um segundo tumor. Com o sucesso deste projeto, esperamos mostrar que nossa abordagem de transferência gênica combinando p19Arf e IFN² seja superior à mono-terapia em vários aspectos críticos. (AU)



Título: Identificação de microRNAs na saliva associados ao benefício a longo prazo da quimiorradioterapia em pacientes com carcinoma epidermóide de cavidade oral e orofaringe

Pesquisador Responsável: Fátima Solange Pasini

Valor Concedido (R\$): 188.073,14

Valor Desembolsado (R\$): 181.159,32

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/06/2014 **Término:** 31/05/2016

Resumo:

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço é o sexto tipo mais incidente no mundo. A maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados da doença, apresentando taxas de sobrevivência insatisfatórias. Em carcinomas localmente avançados e irresssecáveis, o tratamento padrão na rotina do ICESP é a quimiorradioterapia (QRT) a base de cisplatina. A descoberta de marcadores que possam indicar o benefício dos regimes de QRT, levando-se em conta a toxicidade desta terapêutica, é um grande desafio. Outra questão importante é a dificuldade na detecção precoce de recidiva tumoral após QRT que pode ser difícil devido à presença de doença residual. Estudos atuais demonstram que os microRNAs possuem papel chave nos mecanismos de resistência a QRT e seus níveis de expressão e estabilidade na saliva tornam esse material interessante uma vez que a coleta é simples e não invasiva; na saliva os microRNAs estão contidos principalmente dentro de exossomos. A partir de levantamento bibliográfico dos microRNAs e mRNAs que tenham sido descritos associados à resistência a cisplatina e/ou radioterapia faremos uma análise *in silico* para selecionar microRNAs cuja expressão será determinada por PCR quantitativo na saliva de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cavidade oral e orofaringe localmente avançado e irresssecável, em diferentes estágios da progressão da doença (sem tratamento, com falha da doença e livre da doença). A expressão dos microRNAs será comparada entre esses grupos e em relação a um grupo controle afim de identificar microRNAs que possam indicar o benefício da QRT bem como recidiva da doença nesses pacientes. Sendo assim, esse estudo poderá contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos no benefício a longo prazo da quimiorradiação e a otimização do seguimento desses pacientes. (AU)



Título: Plano de utilização da reserva técnica institucional FAPESP para apoio a infraestrutura de pesquisa e inovação do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 115.459,82

Valor Desembolsado (R\$): 107.844,42

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reserva Técnica para Infra-estrutura Institucional de Pesquisa

Vigência: Início: 01/03/2014 **Término:** 31/08/2015

Resumo:

O ICESP é um instituto que tem como visão se tornar um centro de excelência internacionalmente reconhecido na área de câncer. Não é possível concretizar essa visão sem o desenvolvimento de pesquisa e inovação. Ter uma infraestrutura adequada é parte essencial nesse desenvolvimento. Os recursos da reserva técnica institucional FAPESP serão utilizados nesse sentido. Temos a previsão de adquirir no-breaks, refrigerador, notebook, fragmentadora de papel, freezer e equipamentos de videoconferência. A aquisição desses equipamentos beneficiará diversos projetos que hoje estão em andamento no ICESP, assim como permitiram o desenvolvimento de novos projetos. (AU)



Título: Avaliação do estado nutricional e da caquexia em pacientes diagnosticados com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço tratados com intenção curativa com quimiorradiação

Pesquisador Responsável: Gilberto de Castro Junior

Valor Concedido (R\$): 8.627,96

Valor Desembolsado (R\$): 8.516,73

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/08/2014 Término: 31/01/2015

Resumo:

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é um conjunto de neoplasias malignas que acomete cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, sendo o principal tipo histológico o carcinoma epidermoide (CEC), associado à exposição a carcinógenos químicos presentes no tabaco e no álcool e à presença do papilomavírus humano. Cerca de 75-80% dos pacientes diagnosticados com CCP se apresentam com doença localmente avançada, estádios III e IV. Nesses pacientes, o tratamento de eleição inclui a administração concomitante de radioterapia e quimioterapia baseada em platinas, que oferece remissão a longo prazo em 30% dos pacientes. Tal tratamento, entretanto, oferece alta taxa de toxicidades agudas e tardias. Desnutrição é frequentemente diagnosticada em pacientes portadores de CCP após o tratamento. A caquexia, como um componente dessa desnutrição, definida como a perda de massa muscular com ou sem perda de tecido adiposo, tem incidência em pacientes com CCP por volta de 30 - 55%. O tratamento com quimiorradiação concomitante baseada em cisplatina no paciente com CCP, em particular, está relacionado com a diminuição de ingesta alimentar e com o desenvolvimento da caquexia. Os objetivos desse estudo incluem: (1) Avaliar o estado nutricional e a presença ou ausência de caquexia, assim como o seu grau, quando presente, no paciente com CCP em remissão por pelo menos dois anos; (2) Avaliar a performance da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP) como ferramenta de avaliação nutricional nesses pacientes. Trata-se de um estudo transversal e uni-institucional. Os pacientes elegíveis serão aqueles diagnosticados com CEC de cabeça e pescoço tratados com quimiorradioterapia baseada em derivados de platina, com intenção curativa e livres de doença por mais de dois anos que obedecerem aos critérios de elegibilidade. Serão submetidos a anamnese e exame clínico, avaliação do peso corporal, do Índice de Massa Corpórea (IMC), da força muscular, da presença de fadiga, anorexia, baixo índice de massa magra e anormalidades bioquímicas, além da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente. Serão avaliados 151 pacientes no total. Com o presente trabalho, espera-se encontrar, nos pacientes do estudo, a frequência aproximada entre 30 e 55% da caquexia em CCP conforme descrito na literatura. Devido à alta prevalência da caquexia e sua importante relação com a morbi/mortalidade nesses pacientes, realizar o diagnóstico precoce da caquexia é importante para que possa ser tratada e controlada com medidas de intervenção adequadas. (AU)



Título: Estudo de Fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançado

Pesquisador Responsável: Roberto Jun Arai

Valor Concedido (R\$): 199.927,94

Valor Desembolsado (R\$): 152.823,81

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/08/2014 **Término:** 31/07/2017

Resumo:

Introdução: O câncer cervical é a segunda causa de morte por câncer em mulheres no mundo. Apesar das estratégias de prevenção já implementadas, cerca de 25% dos casos são localmente avançados ao diagnóstico, mesmo em países desenvolvidos. Há uma década, o tratamento padrão do câncer cervical localmente avançado (CCLA) consiste em quimiorradiação com agentes platinantes e desde então, houve pouco progresso para a redução de sua morbimortalidade. **Objetivos:** Estudo randomizado de Fase II, prospectivo, não comparativo, que visa a determinar a sobrevida livre de progressão em dois grupos de pacientes com diagnóstico de CCLA: (1) tratadas com quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina, seguida de quimiorradiação e (2) tratadas com quimiorradiação. **Métodos:** Pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma cervical EC IIB a IVA da FIGO, candidatas a tratamento com quimiorradiação definitiva serão randomizadas para um de dois grupos de tratamento: (1) tratamento padrão com quimiorradiação definitiva (CDDP 40mg/m² administrada por via EV no D1, D8, D15, D29 e D36, concomitante a radioterapia externa com dose total de 45Gy aplicada em 25 frações de 1,8Gy e braquiterapia em quatro inserções de 7 a 7,5Gy, calculados no ponto A; (2) quimioterapia de indução com cisplatina 25mg/m² gencitabina 1000mg/m², ambos no D1 e D8, por via EV, a cada 21 dias por 3 ciclos, seguida de quimiorradiação definitiva, como descrito no grupo 1. Será avaliada, como desfecho primário, a sobrevida livre de progressão em 3 anos e como desfechos secundários a taxa de resposta, a taxa de controle loco-regional, a incidência de toxicidades agudas e crônicas em ambos os grupos de tratamento, a sobrevida global em 3 anos e qualidade de vida. Como objetivo secundário e exploratório, serão avaliados os marcadores das vias de angiogênese e trombogênese Os desfechos clínicos tempo-dependentes serão estimados através do método de Kaplan-Meier. Para a avaliação de resposta tumoral, serão realizados utilizados os critérios de RECIST 1.1. (AU)



Título: Challenges and solutions in cancer research and treatment

Pesquisador Responsável: Daniela Bertolini Zanatta

Valor Concedido (R\$): 7.015,32

Valor Desembolsado (R\$): 7.015,32

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reunião - Brasil

Vigência: Início: 27/04/2014 **Término:** 30/04/2014

Resumo:



Título: Investigação dos mecanismos da resposta imune antitumoral induzida pela transferência gênica combinada de p19Arf e interferon-beta - ensaios em um modelo murino de câncer de pulmão

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 150.783,57

Valor Desembolsado (R\$): 150.783,57

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/02/2015 **Término:** 30/11/2015

Resumo:

Entre 1979-1980 vários laboratórios identificaram e caracterizaram genes virais cujo produto seria suficiente para imortalizar e transformar células de mamíferos, o que levou à construção de uma visão simplista na qual o câncer seria uma doença genética, conferindo autonomia celular. No início do século XXI a ideia de que o câncer é uma patologia ainda mais complexa se tornou amplamente aceita. Apesar do atual conhecimento científico sobre os diversos processos que permitem a gênese e progressão tumoral, os métodos clínicos atuais ainda derivam da ideia inicial do câncer como uma simples doença proliferativa. A partir deste contexto, surge a necessidade do desenvolvimento de novas terapias que sinergizem com as atuais e que visem desestabilizar outros mecanismos nos quais o câncer se estrutura, além daqueles essencialmente proliferativos. Entre os possíveis alvos de novas terapias, destaca-se a habilidade tumoral de se evadir do sistema imune. Nosso grupo tem desenvolvido com sucesso vetores adenovirais que visam a restauração da via de p53, assim como a imunoestimulação anti-tumoral com o interferon beta (IFN²). Em um modelo murino de carcinoma pulmonar (Lewis lung carcinoma - LLC1) temos observado que a transferência gênica de p19Arf é suficiente para indução de morte celular in vitro. Porém, a aplicação intratumoral dos vetores adenovirais carreadores dos genes p19Arf e IFN² ou ambos, mostrou que o IFN² tem papel preponderante na redução do crescimento tumoral. A transferência gênica mútua de ambos p19Arf e IFN² não mostrou vantagens na inibição do crescimento do tumor primário. Todavia, quando os animais tratados são submetidos a um desafio secundário, a transferência gênica de ambos p19Arf e IFN² mostra um efeito significativo na imunoproteção. Este efeito é igualmente observado em um segundo protocolo onde os animais são vacinados com células LLC1 transduzidas ex vivo. Tais resultados sugerem que a combinação de p19Arf e IFN² induz uma vantagem na formação da resposta imune. Esperamos, através de análises de micro arranjo e do infiltrado de células imunes do tumor, identificar tal vantagem. (AU)



Título: Triagem funcional da atividade biológica do adenovírus AdCDKN2Airesp53 usando Gaussia luciferase

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 14.771,18

Valor Desembolsado (R\$): 14.284,57

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/09/2014 **Término:** 30/06/2015

Resumo:

O gene supressor de tumor p53 tem liderado os estudos clínicos que aplicam a tecnologia de transferência gênica para o tratamento do câncer. p53 têm efetivo potencial terapêutico, contudo p53 nem sempre atinge uma boa eficácia terapêutica em todos os tumores, uma possível explicação é que a presença de mutante de p53 nas células tumorais pode afetar a resposta terapêutica ao tratamento com p53 selvagem exógeno. Em um cenário ideal uma nova droga (como os vetores-p53) deve ser analisada frente ao maior número possível de "situações" clínicas antes da transdução para pacientes, como é o caso de mutação no gene p53. Cell based assays estão na trincheira do processo de triagem de compostos com potencial farmacológico, são acessíveis e direcionam os testes pré-clínicos em modelos animais. Utilizaremos dois conjuntos de linhagens isogênicas geradas com os mutantes dominantes negativos p53R175 e p53R248, para investigar a sensibilidade terapêutica dos vetores-p53, como AdCDKN2AIRESp53. Nós vamos introduzir cell based assays dependentes da atividade da naturalmente secretada Gaussia luciferase (GLUC), para monitorar viabilidade celular e apoptose em tempo real de modo não invasivo nas diferentes linhagens tratadas com AdCDKN2AIRESp53. Este sistema sensor facilita a transdução dos resultados experimentais em aplicação clínica. Inicialmente, porque são transponíveis para modelos animais acelerando a avaliação pré-clínica de protocolos terapêuticos quando a dose, esquema de administração e eficácia na combinação de terapias. (AU)



Título: Caracterização molecular de lesões pré-malignas mamárias em camundongos transgênicos com super-expressão da isoforma A do receptor de progesterona (PRA)

Pesquisador Responsável: Maria Aparecida Nagai

Valor Concedido (R\$): 407.253,97

Valor Desembolsado (R\$): 397.318,86

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/01/2015 **Término:** 30/04/2017

Resumo:

Os hormônios esteroídicos ovarianos, estrógenos e progesterona, desempenham um papel vital no desenvolvimento e manutenção da glândula mamária normal e também estão associados ao processo de tumorigênese da mama. O receptor de progesterona (PR) é expresso em duas isoformas, PR-A e PR-B. Em tumores de mama humanos a razão de expressão PR-A/PR-B está alterada, sendo a isoforma PR-A predominante. Camundongos transgênicos com aumento de expressão da isoforma PR-A (transgênicos PR-A) têm um desenvolvimento anormal da glândula mamária. Diversas características dessas hiperplasias mamárias são compatíveis com a transformação de células epiteliais mamárias e com o fenômeno de transição epitelial-a-mesenquimal (EMT); o que poderia, por sua vez afeta a população de células-tronco na glândula mamária. Neste contexto, vamos realizar uma análise abrangente em vários níveis moleculares em lesões mamárias de camundongos transgênicos com aumento de expressão de PR-A por meio de análise de expressão gênica por RNAseq, a análise em grande escala de metilação do DNA, e análise genômica de alta resolução por hibridização genômica comparativa baseada microarray (aCGH). Como resultado, esperamos construir um perfil detalhado sem precedentes do transcriptoma, methylome, e genômico associado com a expressão do PR-A e o desenvolvimento de hiperplasia da glândula mamária. Isto irá representar não só uma fonte de informação valiosa para a identificação de novos paradigmas de sinalização para a ação PR na glândula mamária, mas também uma ferramenta potencial para a identificação e caracterização de novos marcadores moleculares para o diagnóstico, prognóstico e predição de tratamento do câncer de mama. (AU)



Título: A sinalização mediada pelo receptor de PAF como fator limitante da quimioterapia antitumoral: avaliação da resposta imune e do microambiente tumoral

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 342.224,43

Valor Desembolsado (R\$): 318.626,14

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/11/2014 **Término:** 31/07/2016

Resumo:

O receptor do fator ativador de plaquetas (PAF-R) é acoplado à proteína G e expresso por leucócitos, células endoteliais e alguns tipos de tumores. Sua ativação, além de estar classicamente relacionada com efeitos pró-inflamatórios, também induz fenótipo supressor em leucócitos e imunossupressão sistêmica. Além disso, há diversos trabalhos que mostram que o PAF-R contribui com o crescimento de tumores e sugerem que isto aconteça devido à supressão da resposta imune e também por contribuir com a formação do microambiente tumoral. Foi mostrado recentemente que antagonistas do PAF-R inibiram o crescimento de tumores e que a associação deles com quimioterapia potencializou esta inibição. Outro estudo mostrou que o tratamento de tumores com agentes quimioterápicos induziu a geração de ligantes do PAF-R e que isto resultou em aumento acelerado de um segundo tumor nos animais. Além disso, estudos sugerem que a ativação do PAF-R em células tumorais também contribui para o crescimento dos tumores. Em um deles, mostramos que o tratamento de células tumorais com um agente quimioterápico induziu aumento na expressão de PAF-R e que a ativação deste receptor aumentou a resistência das células à ação citotóxica do quimioterápico. Estes dados sugerem que o PAF-R contribui com o crescimento tumoral quando expresso tanto por células tumorais quanto não tumorais, e que sua ativação durante a quimioterapia pode ser um fator limitante deste tratamento. Porém, não se sabe sobre os mecanismos pelos quais o PAF-R atua, seja ele expresso em células tumorais ou não tumorais. Com este projeto, pretendemos estudar o papel do PAF-R no crescimento de tumores e no tratamento por quimioterapia, avaliando separadamente a participação do receptor quando expresso por células tumorais e não tumorais em parâmetros da resposta imune e microambiente tumoral. Para tanto, camundongos BALB/c WT e PAF-R KO serão injetados com linhagem de células tumorais de mama 4T1 transfectadas ou não com o PAF-R. Quando apresentarem tumores palpáveis (500 mm³), os animais serão tratados com doxorubicina juntamente com agonista (CPAF) ou diferentes antagonistas do PAF-R, e o volume dos tumores medido a cada três dias. Ao final do experimento de crescimento tumoral, analisaremos a presença de sítios metastáticos em cortes de pulmão dos animais por microscopia. Além disso, faremos análises dos tumores para detecção de mudanças em parâmetros relacionados com a resposta imune e microambiente tumoral, como expressão de citocinas imunossupressoras e pró-

inflamatórias (TGF-beta, IL-10, IFN-gama e IL-6), fatores pró-angiogênicos (VEGF, EGF, FGF e microvascularização), células da resposta imune (células T citotóxicas, T reguladoras, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, macrófagos M2 e infiltrado inflamatório) e fatores relacionados com repopulação tumoral (COX-2 e ativação de caspase 3). Além dos estudos com tumores, estudaremos as células 4T1 in vitro para avaliar se o bloqueio ou ativação do PAF-R tem efeito sobre a ação citotóxica de quimioterápicos e se estes agentes induzem a geração de ligantes do PAF-R e aumento da expressão deste receptor. Para tanto, após tratamento das células com antagonistas ou agonista do receptor e com doxorubicina, serão avaliados parâmetros de viabilidade/morte celular, níveis de expressão do PAF-R e produção de ligantes do PAF-R por bioensaio. Acreditamos que este projeto contribuirá com o entendimento dos mecanismos pelos quais o PAF-R atua no crescimento de tumores e sua participação como fator limitante da quimioterapia. (AU)



Título: Desenvolvimento de aptâmeros e dendrímeros PAMAM G5 para o diagnóstico in vivo de macrófagos M2 em microambiente tumoral

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 331.406,34

Valor Desembolsado (R\$): 302.981,93

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/02/2015 **Término:** 31/01/2018

Resumo:

A imagem óptica é uma técnica não invasiva, de baixo custo, que utiliza a luz e as propriedades dos fótons para obter imagens detalhadas de órgãos e tecidos, bem como de estruturas incluindo células e moléculas. Ela pode ser utilizada na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. Além disso, a imagem óptica é favorável à imagem multimodal. A sua resolução estende-se em grande escala e se combina facilmente com outras técnicas de imagem. Os macrófagos associados a tumores são os principais componentes do microambiente tumoral e estas células desempenham uma variedade de funções, tais como proliferação e sobrevivência de células tumorais, angiogênese, remodelação do estroma e formação de metástases. O alto conteúdo de macrófagos M2 no microambiente tumoral está relacionado com um pior prognóstico, aumento do potencial metastático e menor tempo de sobrevida dos pacientes, sugerindo macrófagos M2 como um alvo para diagnóstico. O objetivo deste estudo é desenvolver aptâmeros e dendrímeros PAMAM G5 com manose, ambos conjugados com traçadores específicos (tecnécio-99m e Quantum dots) para o diagnóstico de macrófagos M2 em tecido tumoral, realizando teste in vitro e in vivo para o futuro uso clínico. Estes resultados auxiliarão no diagnóstico do estágio tumoral, melhorando o tratamento dos pacientes, resultando em melhor prognóstico e aumento do tempo de sobrevida. (AU)



Título: Avaliação da eficácia de Ácido Valproico combinado ao tratamento padrão de quimiorradioterapia concomitante baseada em cisplatina, em pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço localmente avançado

Pesquisador Responsável: Gilberto de Castro Junior

Valor Concedido (R\$): 457.252,45

Valor Desembolsado (R\$): 345.271,18

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/10/2015 **Término:** 30/09/2017

Resumo:

O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP) tem importante incidência e morbidade com cerca de 500 mil casos novos ao ano no mundo. A maioria dos pacientes é diagnosticada em estádios localmente avançados, cujo tratamento padrão é a quimiorradioterapia (QRT) baseada em cisplatina. Todavia, cerca de 70% dos pacientes apresentam recidiva ou óbito em 5 anos. A incorporação de novas estratégias de tratamento no SUS é limitada pela escassez de recursos. Uma estratégia de tratamento a ser investigada é o uso de reguladores epigenéticos, tais como o ácido valproico (VPA), ao tratamento padrão desses pacientes. O VPA é um anticonvulsivante oral, já em uso na prática clínica e disponível no SUS, que apresenta ação na inibição da deacetilação das histonas (iHDAC). Desta forma, vias de ativação de apoptose, diferenciação celular e diminuição da expressão de fatores de crescimento são ativadas. Estudos in vitro demonstram também a ação radiosensibilizante deste composto. Outras drogas da classe de iHDAC já são aprovadas para tratamento de linfoma T cutâneo (vorinostat e romidepsin). Estudos fase I e II com VPA comprovam a segurança deste composto no tratamento de neoplasias, bem como respostas encorajadoras. Propõe-se assim estudo fase II da combinação de VPA ao tratamento padrão de QRT baseada em cisplatina em pacientes com CECP localmente avançados de orofaringe e cavidade oral, tendo como objetivo primário avaliar a taxa de resposta. Biomarcadores serão avaliados para correlação com a atividade biológica de VPA. Uma análise pré-planejada para o subtipo HPV relacionado será realizada. (AU)



Título: Análise da sub-população de células de melanoma CD20+ e o comportamento destas células mediante tratamento com quimioterápicos, utilizando detecção por imagem radionuclídica

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 275.705,98

Valor Desembolsado (R\$): 191.905,74

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/05/2015 **Término:** 31/12/2017

Resumo:

O melanoma maligno é considerado o câncer mais agressivo dentre os tumores de pele, tanto pelo rápido crescimento do tumor como pela elevada toxicidade no tratamento com quimioterapia, e por isso os pacientes apresentam baixa sobrevida em relação aos outros pacientes com câncer de pele. Embora vários fármacos e moléculas tenham sido desenvolvidos ao longo dos últimos anos, no entanto pouca eficácia foi obtida na terapia. Nesse contexto, as células tronco cancerígenas parecem desempenhar um importante papel na resistência destes tumores à quimioterapia. Estas células vêm sendo identificadas através de várias características fenotípicas, incluindo com a provável marcação de proteínas CD20 na membrana celular. Com isso, a análise das células CD20+ em melanoma poderia ser um importante passo para a caracterização e entendimento do processo de quimiorresistência destes tumores, além de poder se tornar um importante alvo terapêutico para ser utilizado na terapia dos melanomas malignos. Em relação ao diagnóstico, têm sido feitos muitos estudos analisando o radiofármaco ¹⁸Fúor-FDG, o qual tem se demonstrado eficiente na detecção destes tumores, no entanto para detecção de tumores iniciais de melanoma tem sido visto resultados contraditórios sobre a eficácia desta molécula. Portanto este trabalho tem como objetivo analisar a sub-população de células tronco cancerígenas CD20+ de melanoma e o comportamento destas células mediante as diferentes condições de estresse celular. Além disso, utilizando um anticorpo anti-CD20 e importantes técnicas de imagem molecular (óptica e radionuclídica) analisar promissoras estratégias terapêuticas e de diagnóstico in vitro e in vivo, que possam futuramente ser utilizadas na clínica. (AU)



Título: Avaliação do efeito da palonosetrona e a associação palonosetrona/aprepitanto na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes oncológicas submetidas à mastectomia, de alto risco pela escala de Apfel

Pesquisador Responsável: Angela Maria Sousa

Valor Concedido (R\$): 17.501,03

Valor Desembolsado (R\$): 17.264,70

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/06/2015 **Término:** 31/05/2016

Resumo:

Náuseas e vômitos estão entre os sintomas mais prevalentes e desconcertantes no período pós-operatório. Sua etiologia é multifatorial e envolve fatores de risco inerentes e não-inerentes ao paciente. Dentre eles podemos citar: idade, sexo, peso, história pregressa de náuseas e vômitos pós-operatórios, além de fatores relativos à cirurgia como: tempo de duração, medicação anestésica, tipo de cirurgia e dor pós-operatória. Hoje, o principal instrumento para avaliar fatores preditivos independentes de náuseas e vômitos pós-operatórios é a escala Apfel. Esta escala é graduada de 0 a 4 somando um ponto para cada um dos parâmetros a seguir: sexo feminino, não fumante, náuseas e vômitos pós-operatórios prévios e uso de opióides no pós-operatório. Cada ponto acrescenta em 20% a probabilidade de evento adverso sendo que a pontuação 0 já admite um risco de 10%; ou seja, os pacientes têm risco entre 10 e 80% de apresentarem sintomas. Para prevenir tais complicações utilizamos fármacos de ação antiemética que atuam em vias fisiopatológicas específicas e já bem descritas na literatura. Essas vias envolvem principalmente a zona quimiorreceptora de gatilho e o centro do vômito localizados no bulbo. Ambos recebem aferências de regiões periféricas e centrais tendo como principais efetores a serotonina, a dopamina, acetil-colina, histamina e neurokininas. O presente estudo leva em consideração recentes conhecimentos e guidelines para tratamento de náuseas e vômitos, principalmente no que concerne ao bloqueio de neurokininas com Aprepitanto. Busca-se assim uma nova possibilidade de tratamento associando-se os clássicos inibidores de serotonina (5-HT3) ao Aprepitanto. 2. Objetivos - Avaliar o efeito da associação palonosetrona/dexametasona ao aprepitanto na redução da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes de alto risco para este sintoma, submetidos a cirurgias oncológicas de mastectomias. 3. Material e métodos - Trata-se de um ensaio clínico, prospectivo, duplo-encoberto, randomizado controlado realizado em pacientes do gênero feminino internados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, classificados como ASA I ou II, sendo submetidas à cirurgia oncológica de mastectomia. As pacientes serão selecionadas randomicamente através do programa "list randomizer", disponível no site www.random.org, e então distribuídas em dois grupos de aproximadamente 42 pessoas

sendo que um receberá aprepitanto 120 mg por via oral pré-operatório, 60 minutos antes da cirurgia e durante o procedimento anestésico-cirúrgico serão associadas a palonosetrona 8mg IV e a dexametasona 4mg IV; o outro grupo receberá placebo por via oral 60 minutos antes da cirurgia e durante o procedimento anestésico-cirúrgico serão associadas a odansetrona 8mg IV e a dexametasona 4mg IV. Fatores de inclusão serão pacientes com Apfel 3 e 4, anestesia venosa total e pacientes alfabetizadas, enquanto critérios de exclusão envolvem anestesia combinada, ASA III ou IV, história de alergia a alguma medicação utilizada no procedimento e distúrbios psiquiátricos e/ou déficits neurológicos. Após o procedimento cirúrgico as pacientes serão avaliadas para náuseas através da escala de Linkert e para dor através das escalas descritiva verbal e analógica visual. (AU)



Título: AACR Annual Meeting 15

Pesquisador Responsável: Daniela Bertolini Zanatta

Valor Concedido (R\$): 23.772,88

Valor Desembolsado (R\$): 23.772,88

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reunião - Exterior

Vigência: Início: 18/04/2015 **Término:** 24/04/2015

Resumo:



Título: Expressão de HDAC2 e HR23B no tumor primário e modulação de acetilação de histonas em células mononucleares circulantes de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de boca e orofaringe sob tratamento com quimiorradioterapia e Ácido Valproico

Pesquisador Responsável: Gilberto de Castro Junior

Valor Concedido (R\$): 18.100,35

Valor Desembolsado (R\$): 17.787,78

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/08/2015 **Término:** 31/07/2016

Resumo:

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECP) tem importante incidência e morbidade com cerca de 500 mil casos novos ao ano no mundo. A maioria dos pacientes é diagnosticada em estádios localmente avançados, cujo tratamento padrão é a quimiorradioterapia (QRT) baseada em cisplatina. Todavia, cerca de 70% dos pacientes apresentam recidiva ou óbito em cinco anos. Uma estratégia de tratamento a ser investigada é o uso de reguladores epigenéticos, tais como o ácido valproico (VPA), ao tratamento padrão desses pacientes. O VPA é um anticonvulsivante oral, já em uso na prática clínica e disponível no SUS, que apresenta ação na inibição da deacetilação das histonas (HDAC). Estudos demonstram que a porção aminoterminal das histonas tenha um papel crítico na regulação da transcrição gênica e consequente papel na promoção e regulação transcricional, como em câncer de mama e outros tumores. Assim, o presente trabalho visa avaliar acetilação em histonas H3 e H4 no sangue periférico, e os níveis expressos de HDAC2 e HR23B no tumor primário e modulação de acetilação de histonas H3 e H4 em células mononucleares de sangue periférico de pacientes portadores de carcinoma epidermoide de orofaringe e cavidade oral sob tratamento com quimiorradioterapia concomitante baseada em platina, mais ácido valproico. Espera-se que, caso positivo, consigamos demonstrar modulação da acetilação de histonas no sangue periférico, o que implicaria em mudança na regulação epigenética da expressão gênica da célula neoplásica, a fim de melhorar os desfechos dos pacientes sob quimiorradioterapia. (AU)



Título: O papel do Fator Inibitório da Migração de Macrófagos (MIF) na modulação do infiltrado inflamatório tumoral e na progressão do carcinoma epidermoide da cavidade bucal

Pesquisador Responsável: Marcos Brasilino de Carvalho

Valor Concedido (R\$): 191.931,90

Valor Desembolsado (R\$): 89.286,57

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/07/2015 **Término:** 30/06/2019

Resumo:

A inflamação está presente nas diferentes etapas da carcinogênese e da progressão da maioria das neoplasias malignas. A inflamação associada ao câncer, incluídos aqui os macrófagos associados ao tumor, assume mecanismos diversos dependendo do tipo e frequência de estímulos recebidos, podendo assim apresentar funções anti ou pró-tumorais. A proteína MIF exerce papel ativo na modulação da resposta imunológica tumoral e estudos têm demonstrado que pode induzir a polarização de macrófagos situados no estroma tumoral para um fenótipo M2, imunossupressor e pró-tumoral. OBJETIVOS. Esse estudo objetiva investigar o papel da proteína MIF na modulação dos macrófagos associados ao CEC da cavidade bucal. MÉTODOS. Serão obtidos macrófagos de tecidos tumorais e de sangue periférico de indivíduos saudáveis, que serão tratados *in vitro* com meios condicionados por células de carcinoma epidermoide da cavidade bucal (SCC25 e SCC15) silenciadas ou expressando MIF e avaliados quanto ao perfil fenotípico M1 e M2. Testes funcionais serão realizados a fim de verificar o papel dos diferentes fenótipos de macrófagos associados ao tumor na indução migração, invasão e proliferação das células SCC15 e SCC25. (AU)



Título: Papel funcional dos genes PHLDA1, RET, BCAR3 e da isoforma a do receptor de progesterona (pra) no câncer de mama: implicações clínicas

Pesquisador Responsável: Maria Aparecida Nagai

Valor Concedido (R\$): 500.937,20

Valor Desembolsado (R\$): 423.328,67

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/10/2015 **Término:** 31/10/2017

Resumo:

O câncer de mama é uma doença altamente heterogênea com relação a sua histopatologia e genética, podendo ser classificado como um conjunto de neoplasias com diferenças histopatológicas, genética e epigenética e de curso clínico variável. O câncer de mama é a neoplasia mais comum e a principal causa de morbidade e mortalidade na população feminina mundial. No Brasil, segundo dados de registros de câncer do Ministério da Saúde, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente depois do câncer de pele não melanoma e a principal causa de mortalidade na população feminina. Além da alta incidência, o impacto social e econômico da doença é enorme e fazem do câncer de mama um importante problema de saúde pública. Embora estejamos vivenciando um avanço rápido na classificação molecular e na busca por novos alvos terapêuticos, atualmente, as estratégias de tratamento do câncer de mama são baseadas principalmente no status de positividade das células tumorais para os receptores para hormônios esteróides (estrógeno e progesterona) e a oncoproteína HER2. Identificação e caracterização de potenciais novos biomarcadores prognósticos e preditivos de resposta a terapia se constitui em importante e atual área de pesquisa em câncer de mama. Além disso, compreender mais sobre a fisiologia molecular e biologia da mama normal e de lesões pré-malignas é extremamente importante para uma melhor compreensão das alterações associadas ao processo de tumorigênese da mama. Este projeto visa dar continuidade a estudos de identificação e caracterização de biomarcadores realizados por nosso grupo na área de câncer de mama. Para isto serão desenvolvidos três subprojetos utilizando modelo de câncer de mama, in vitro e in vivo, com a aplicação de diferentes técnicas de biologia molecular e celular. Os principais objetivos são: 1) Avaliar o papel funcional e os mecanismos de ação de PHLDA1 em células epiteliais mamárias e de câncer de mama e o seu potencial papel como fator preditivo de resposta a estratégias terapêuticas em câncer de mama; 2) Caracterizar o padrão de expressão e os mecanismos moleculares envolvidos na resistência endócrina mediada por RET e BCAR3 no câncer de mama; 3) Investigar os mecanismos envolvidos na sinalização celular desencadeada pela progesterona via PRA e sua contribuição para o desenvolvimento do câncer de mama. Participarão do projeto pesquisadores da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e alunos de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado. Os resultados deste estudo deverão gerar novos conhecimentos que permitam melhorar nossa compreensão sobre o papel dos genes PHLDA1, RET, BCAR3 e da isoforma do receptor de progesterona (PRA) no processo de tumorigênese da mama e sua utilização como potenciais biomarcadores de prognóstico e seleção mais adequada de regimes terapêuticos para as pacientes com câncer de mama. (AU)



Título: Prevalência e fatores de risco associados à detecção de Beta-papilomavírus em amostras anogenitais e orais de homens participantes do Estudo HIM

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 17.619,78

Valor Desembolsado (R\$): 17.613,71

Modalidade: Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Mestrado

Vigência: Início: 10/10/2015 **Término:** 09/11/2015

Resumo:

O HPV é transmitido principalmente através do contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores do colo do útero, da vulva e do ânus em mulheres, câncer do pênis e do ânus em homens, assim como os tumores da cabeça e pescoço, em ambos os sexos. Estudos caso-controle realizados em mulheres com câncer cervical mostrou que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres de desenvolver esta neoplasia. No entanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV na região genital masculina. Desde 2005, um estudo prospectivo em homens Internacional (infecção por HPV em homens - HIM - Brasil, México, Estados Unidos) está sendo realizada com seguimento de 4.500 homens a cada seis meses para quatro anos. Para genotipagem viral das amostras, uma metodologia capaz de identificar 37 tipos de HPV geralmente detectadas em amostras genitais femininas é utilizada. Análise inicial do estudo HIM revelou uma prevalência de HPV de 65,2%, dos quais 14,7% foram categorizadas como infecções não classificadas, ou seja, sem tipo definido. Entre essas amostras não classificadas de escroto/pênis e canal anal, alta prevalência de beta-HPV foi observado usando um protocolo de PCR-sequenciamento. Além disso, um subconjunto de 17 amostras foi analisada por meio da metodologia de Luminex e infecções múltiplas por diferentes tipos de beta-HPV foram desvendados na maioria das amostras, sugerindo que o protocolo de PCR sequenciamento pode subestimar a verdadeira prevalência de tipos virais "cutâneo". A fim de entender melhor o significado desses tipos virais da história natural da infecção por HPV, o nosso objetivo é: (1) Determinar a frequência de cada beta-HPV detectados em amostras combinadas orais/peniana/canal anal de 800 homens participantes do estudo HIM; (2) Identificar fatores independentemente associados com a detecção desses tipos de HPV em diferentes sítios anatômicos dos homens participantes do estudo HIM. Para atingir estes objetivos, pretende-se utilizar a sensível metodologia de Luminex atualmente bem estabelecida para a detecção e tipagem de beta-HPV. A análise epidemiológica será baseada nos dados gerados pela metodologia de Luminex em São Paulo. Esta análise será conduzida utilizando-se o software SAS. (AU)



Título: Desenvolvimento, validação e otimização de imunoterapias antitumorais combinadas: vacinas com neo antígenos tumorais associada com bloqueio dos pontos de controle imunológicos

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 209.725,29

Valor Desembolsado (R\$): 200.981,23

Modalidade: Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Doutorado

Vigência: Início: 10/11/2015 **Término:** 09/11/2016

Resumo:

Entre as estratégias atuais para utilizar o sistema imunitário para o tratamento do câncer, o bloqueio dos pontos de regulação imunológico vem obtendo resultados encorajadores em vários protocolos clínicos. Trabalhos recentes do laboratório do Dr. Schreiber usou uma combinação de sequenciamento de próxima geração, bioinformática e técnicas de imunologia de alto nível para demonstrar que as células T tumorais são reativadas após o bloqueio dos pontos de regulação imunológico e reagem preferencialmente com epítopos de antígenos tumorais mutantes. O trabalho do Dr. Schreiber também levou ao desenvolvimento de famílias distintas de sarcomas murinos induzido por cancerígenos que (a) são rejeitadas espontaneamente quando injetadas em camundongos singênicos naive imunocompetentes; (B) crescem progressivamente em camundongos imunocompetente, mas são rejeitados quando os camundongos portadores de tumor são tratados com anticorpos anti-CTLA-4, anti-PD-1, ou de uma vacina que consiste de longo peptídeo sintético contendo neoepítopos tumorais como mono ou terapia combinada; ou (c) não são rejeitados quando os camundongos com tumores são tratados com bloqueio dos pontos de regulação imunológico ou vacinas tumorais específicas, mas cujo crescimento pode ser controlada parcialmente quando os camundongos são tratados com combinações de anti-CTLA-4, anti-PD-1 e / ou vacinas de longo peptídeo sintético. Estes dados preliminares sugerem que o controle terapêutico deste terceiro grupo pode ser melhorada, se a eficácia dos protocolos de vacinação for aprimorada. Assim, neste projeto, queremos testar formalmente a hipótese de que métodos mais eficientes de vacinação irão melhorar o resultado terapêutico de terapias de bloqueio dos pontos de regulação imunológico. Para este propósito, pretendemos explorar os seguintes tipos de vacinas antígenos tumorais específicas: vacinas de longo peptídeo sintético contendo novos neoantígenos tumorais, vacina de Listeria duplamente, vacina de DNA e de células dendríticas carregadas com peptídeos de antígenos tumorais. (AU)



Título: Estudo do papel do Fator Inibitório da Migração de Macrófagos (MIF) na modulação do infiltrado inflamatório tumoral e na progressão do carcinoma epidermóide da cavidade bucal

Pesquisador Responsável: Marcos Brasilino de Carvalho

Valor Concedido (R\$): 202.178,88

Valor Desembolsado (R\$): 171.696,20

Modalidade: Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Doutorado

Vigência: Início: 01/03/2016 **Término:** 28/02/2017

Resumo:

A inflamação está presente nas diferentes etapas da carcinogênese e da progressão da maioria das neoplasias malignas. A inflamação associada ao câncer, incluídos aqui os macrófagos associados ao tumor, assume mecanismos diversos dependendo do tipo e frequência de estímulos recebidos, podendo assim apresentar funções anti ou pró-tumorais. A proteína MIF exerce papel ativo na modulação da resposta imunológica tumoral e estudos têm demonstrado que pode induzir a polarização de macrófagos situados no estroma tumoral para um fenótipo M2, imunossupressor e pró-tumoral. OBJETIVOS. Esse estudo objetiva investigar o papel da proteína MIF na modulação dos macrófagos associados ao CEC da cavidade bucal. MÉTODOS. Serão obtidos macrófagos de tecidos tumorais e de sangue periférico de indivíduos saudáveis, que serão tratados *in vitro* com meios condicionados por células de carcinoma epidermóide da cavidade bucal (SCC25 e SCC15) silenciadas ou expressando MIF e avaliados quanto ao perfil fenotípico M1 e M2. Testes funcionais serão realizados a fim de verificar o papel dos diferentes fenótipos de macrófagos associados ao tumor na indução migração, invasão e proliferação das células SCC15 e SCC25. (AU)



Título: Correlação prognóstica da expressão de micro RNAs através da varredura por microarray no carcinoma espinocelular peniano

Pesquisador Responsável: José Pontes Júnior

Valor Concedido (R\$): 331.175,67

Valor Desembolsado (R\$): 58.566,40

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/03/2016 **Término:** 28/02/2018

O câncer de pênis, embora raro em países ocidentais, representa até 20% das neoplasias do sexo masculino nos países em desenvolvimento. Os principais fatores de prognóstico são o estágio patológico e o grau tumoral, embora sejam úteis na prática diária, estes fatores apresentam desempenho aquém do desejável. O tratamento cirúrgico do tumor localizado consiste na penectomia associada à linfadenectomia inguinal e apresenta altas taxas de sobrevida livre de recorrência; porém quando há acometimento linfonodal os resultados do tratamento cirúrgico são inferiores. Como complicador existem terapias sistêmicas eficazes e as taxas de resposta à radioterapia também são baixas. Dados da literatura indicam que fenômenos epigenéticos, como a expressão de microRNAs (miRNA), tem papel importante na carcinogênese de diversas neoplasias. Postulamos que o pior prognóstico do tumor possa estar associado a um determinado perfil de expressão de miRNAs, e que o seu conhecimento possa levar a descoberta de novos marcadores de prognóstico. **Objetivo:** Identificar o padrão de expressão de miRNAs no câncer de pênis localizado tratado por cirurgia e associá-lo ao comportamento da doença. O objetivo final é a identificação de marcadores de agressividade do tumor que possam servir como biomarcadores de prognóstico ou terapia alvo. **Metodologia:** Na fase inicial analisaremos amostras de tecido congelado do tumor primário de 12 pacientes com câncer de pênis divididos em dois grupos: (a) 6 tumores de baixo grau e estágio localizado; e (b) 6 tumores de alto grau e localmente avançado. As amostras serão submetidas à análise de varredura de expressão de miRNAs pela técnica de "microarray" com o intuito de identificarmos os miRNAs mais diferentemente expressos quando comparados os casos de bom versus mal prognóstico. Na fase de validação avaliaremos prospectivamente 20 pacientes com carcinoma espinocelular peniano localizado ou localmente avançado, tratados com cirurgia e com acompanhamento pós-operatório de 3 anos (grupo c). Coletaremos amostras do tumor primário e do produto da linfadenectomia inguinal destes 20 casos para análise da expressão dos miRNAs selecionados na fase inicial do estudo; sendo a análise de expressão realizada pela técnica de PCR em tempo real. A seguir, correlacionaremos os níveis de expressão destes miRNAs com o estágio patológico, grau tumoral, invasão angiolinfática e sobrevida livre de recorrência do tumor. A presença de DNA de HPV será avaliada pela metodologia de PCR seguida de sequenciamento. (AU)



Título: Efeitos da deleção de CRIPTO-1 (Cr-1) na tumorigênese mamária induzida por NOTCH4/INT3

Pesquisador Responsável: Maria Cristina R Rangel

Valor Concedido (R\$): 209.565,65

Valor Desembolsado (R\$): 203.996,40

Modalidade: Bolsas no Exterior - Pesquisa

Vigência: Início: 27/10/2015 **Término:** 26/07/2016

Resumo:

Camundongos transgênicos que super-expressam o domínio intracelular de Notch4 (Int3) nas glândulas mamárias sob o controle do promotor WAP (whey acid protein) não apresentam lactação e rapidamente desenvolvem hiperplasias e adenocarcinomas mamários indiferenciados. Considerando-se que o gene embrionário Cripto-1 facilita o processamento proteolítico intracelular dos receptores Notch, decidimos investigar a contribuição de Cripto-1 nas hiperplasias e tumores que se desenvolvem nos camundongos Wap-Int3+/-, os quais carregam o transgene Notch4-Int3 ativado. Criamos inicialmente um modelo murino haploinsuficiente para Cripto-1, Wap-Int3+/-/Cr-1+/LacZ, no qual um alelo de Cripto-1 foi deletado e substituído por um gene reporter LacZ. Resultados preliminares mostraram consideráveis efeitos supressores de tumor nos camundongos Cripto-1 haploinsuficientes, e o fenótipo do tumor pode ser associado com uma sub-população putativa de células epiteliais progenitoras ou tronco. Para investigar o papel de Cripto-1 na tumorigênese induzida por Notch4, e mais precisamente identificar a população de células mamárias tumorais que expressam ou não Cripto-1 endógeno, desenvolvemos neste projeto um modelo murino Wap-Int3+/- Cripto-1 knockout, WAP-Int3+/-/MMTV-Cre+/-/Cr-1flox/flox, o qual perde condicionalmente os dois alelos de Cripto-1 através de uma deleção gênica mediada por MMTV-Cre (mouse mammary tumor virus, cre recombinase). Considerando-se que Int3 é ativado na glândula mamária durante a gestação, fêmeas serão expostas a múltiplos ciclos de gravidez e monitoradas para crescimento de tumores e um possível resgate de lactação. A frequência de tumores e o período de latência para a sua formação serão analisados, e os tumores serão coletados para análise molecular e histopatológica, a fim de que as diferenças observadas entre fêmeas WAP-Int3+/-/MMTV-Cre+/-/Cr-1flox/flox e fêmeas WAP-Int3+/- controle sejam caracterizadas e quantificadas. Além disso, testaremos um agente anticâncer que tem Cripto-1 e seu parceiro de ligação GRP78 como alvos, com o intuito de investigar mecanismos potenciais para inibir a contribuição de Cripto-1 na tumorigênese mamária induzida por Notch4 e na manutenção de uma população de células progenitoras luminiais mamárias, que é o alvo da transformação por Notch4. (AU)



Título: Estudo das microvesículas circulantes como potenciais biomarcadores e mediadores de síndrome do desconforto respiratório agudo na sepse

Pesquisador Responsável: Juliana Monte Real

Valor Concedido (R\$): 297.794,75

Valor Desembolsado (R\$): 20.349,57

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/03/2017 **Término:** 28/02/2019

Resumo:

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma condição clínica de repentina disfunção do sistema respiratório que geralmente se desenvolve em pacientes críticos com resposta inflamatória sistêmica, sendo a sepse a causa mais comum para o desenvolvimento de SDRA. Os mediadores inflamatórios circulantes podem causar injúrias no tecido pulmonar, o que torna necessária, na maioria das vezes, a utilização de ventilação mecânica. Os fatores e a sequência de eventos precoces que levam ao desenvolvimento de SDRA ainda são desconhecidos. Microvesículas (MVs) são pequenas vesículas produzidas por uma grande variedade de células, que são revestidas por bicamada lipídica e contém proteínas, lipídios e diferentes tipos de RNAs fornecidas pela célula de origem. As moléculas transportadas são biologicamente ativas e, quando captadas pelas células-alvo, podem regular a expressão gênica, influenciar a proliferação celular, modular a angiogênese e o sistema imune. Em virtude de trazerem as características da sua célula de origem e aumentarem suas concentrações na circulação em diversas situações patológicas, recentemente, as MVs têm ganhado importância na busca por novos biomarcadores. Em um estudo recente desenvolvido pelo nosso grupo em pacientes com Sepse, fizemos um screening entre 754 microRNAs e observamos que 65 encontram-se diferencialmente expressos nas microvesículas circulantes quando comparados as de indivíduos saudáveis. Além disso, um conjunto de 19 microRNAs esteve significativamente correlacionado com os pacientes que evoluíram a óbito. Tendo em vista que parte dos pacientes com Sepse poderá desenvolver insuficiência respiratória grave (SDRA), pretendemos aprofundar os estudos com os microRNAs previamente identificados, investigando quais seus níveis de expressão entre pacientes que desenvolveram SDRA ou não, correlacionando com dados clínicos mais detalhados. Serão utilizadas amostras provenientes do Biobanco UTI (Unidade de Terapia Intensiva) do Hospital Sírio-Libanês, no qual são coletadas amostras de sangue nas primeiras 24 horas de internação e 72h após a primeira coleta. As microvesículas serão isoladas do plasma e seu conteúdo de 48 microRNAs será avaliado por PCR em tempo real. Investigaremos ainda se as microvesículas isoladas da circulação transportam proteínas marcadoras de injúria tecidual do epitélio pulmonar. Avaliaremos se o conteúdo dessas MVs pode ser associado a fatores clínicos importantes que poderiam servir como biomarcadores de injúria pulmonar na sepse. (AU)



Título: Avaliação da resposta ao tratamento e perfil clínico de pacientes com câncer de colo uterino tratadas com quimiorradioterapia com cisplatina, associada ou não a quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e gencitabina

Pesquisador Responsável: Maria Del Pilar Estevez Diz

Valor Concedido (R\$): 18.624,30

Valor Desembolsado (R\$): 18.624,30

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/12/2015 **Término:** 30/11/2016

Resumo:

O câncer cervical é um problema de saúde pública não só no Brasil, mas em todo o mundo, muito devido ao fato de o diagnóstico ser feito quando a doença já está localmente avançada, em cerca de 1/4 das pacientes. Há cerca de uma década o tratamento padrão do câncer cervical localmente invasivo (CCLA) é a quimiorradiação com agentes platinantes; ainda assim houve diversos estudos e progresso no tratamento, com destaque à associação de métodos de quimiorradiação e quimioterapia adjuvante e escolhas distintas do arsenal de drogas neoadjuvantes. Em estudos dos dois tipos observou-se o aumento da sobrevida e aumento da sobrevida livre de progressão. Além disso, aventa-se a hipótese de que os fatores angiogênicos e de crescimento, os quais medeiam a angiogênese, o desenvolvimento e a progressão tumoral, variem quantitativamente ao longo desse processo, apresentando-se como sinalizadores indiretos da progressão tumoral. O objetivo primário deste estudo é avaliar a taxa de resposta de pacientes submetidas ao tratamento do câncer cervical com quimiorradioterapia com cisplatina concomitante, associado ou não a quimioterapia neoadjuvante. Os objetivos secundários são traçar o perfil clínico e epidemiológico das pacientes do estudo, e construir e organizar uma soroteca para avaliação de fatores de angiogênese, trombogênese e crescimento nessas pacientes. Serão avaliadas as 50 primeiras pacientes incluídas no estudo randomizado de Fase II, unicêntrico, prospectivo, não comparativo, com pacientes admitidas no Instituto do Câncer do estado de São Paulo (ICESP) que estavam dentro dos critérios de inclusão e exclusão para o macro-estudo "Estudo de Fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançados". As avaliações de resposta serão por exames radiológicos segundo os critérios do RECIST de estadiamento em períodos específicos, e a avaliação dos biomarcadores será feita com amostras sanguíneas e blocos de biópsia já coletados e armazenados; nessa análise será utilizado o painel multiplex que avalia Angiopoietin-2, BMP-9, EGF, Endoglin, Endothelin-1, FGF-1, FGF-2, Follistatin, G-CSF, HB-EGF, HGF, IL-8, Leptin, PLGF, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D. (AU)



Título: Envolvimento da ativação de PAFR frente à quimioterapia no fenômeno de repopulação de melanomas

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 69.726,33

Valor Desembolsado (R\$): 49.099,96

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/04/2016 **Término:** 04/01/2018

Resumo:

Um dos desafios encontrados no tratamento do câncer é o processo de repopulação tumoral, no qual células resistentes à terapia são capazes de proliferar e reconstituir novamente o tumor. Apesar de ser recorrente na clínica, contribuindo para a falha terapêutica, os eventos celulares e moleculares envolvidos neste fenômeno ainda são pouco elucidados, sendo necessário melhor compreendê-los, para que, futuramente, se possa prevenir o processo e aperfeiçoar o tratamento. No único modelo proposto até então, denominado Phoenix Rising, células apoptóticas decorrentes de quimioterapia ou radioterapia, provêm sinais proliferativos para as demais células tumorais, em um mecanismo dependente da ativação de caspase 3 e fosfolipase A2 (pLA2). Um dos subprodutos de pLA2 é o fator de ativação de plaquetas, PAF, um lipídeo bioativo relacionado com diversas funções fisiológicas. Em tumores, foi observado que a ativação do receptor de PAF, PAFR, está relacionada a processos que favorecem o crescimento tumoral e a geração de metástases. Além disso, PAFR está envolvido em processos de reciclagem celular, como a fagocitose de células apoptóticas por macrófagos, induzindo a polarização destas células no sentido de um perfil imunossupressor. Resultados prévios do grupo mostram que células expostas à hipóxia são mais resistentes a morte celular induzida por cisplatina e que a utilização do antagonista de PAFR, WEB 2036, sensibiliza as células neste contexto, havendo efeito sinérgico quando combinado com cisplatina. Além disso, experimentos in vivo mostram que em áreas de hipóxia do tumor, há aumento da expressão de PAFR. Sabe-se que células tumorais em hipóxia são mais resistentes aos tratamentos e podem levar a repopulação tumoral. Assim, o objetivo do trabalho é avaliar se em condições de hipóxia/reoxigenação, privação de nutriente e exposição a insultos citotóxicos, a ativação de PAFR está envolvida no processo de repopulação tumoral, desencadeando mecanismos relacionados à sobrevivência tumoral (como autofagia) e à proliferação celular. (AU)



Título: Estudo do papel da proteína superóxido dismutase 2 (SOD2) no processo de transformação celular mediado por HPV

Pesquisador Responsável: Lara Termini

Valor Concedido (R\$): 73.953,08

Valor Desembolsado (R\$): 42.704,60

Modalidade: Bolsas no Brasil - Mestrado

Vigência: Início: 01/09/2016 **Término:** 31/12/2017

Resumo:

O estresse oxidativo reflete um desequilíbrio na manutenção do estado redox intracelular que pode resultar no acúmulo de espécies oxidantes. Nestas condições, estas espécies podem gerar danos na estrutura/função do DNA, disfunções mitocondriais, alterações no envelhecimento de proteínas, peroxidação de lipídeos, dentre outros danos. Assim, o estresse oxidativo pode contribuir para diversas condições patológicas, como por exemplo, câncer, desordens neurológicas, aterosclerose, diabetes e asma. A infecção persistente por alguns tipos de papilomavírus humanos (HPV) está etiológicamente associada ao câncer de colo uterino, uma das principais causas de morte por câncer em mulheres no mundo todo. Além disso, esses vírus estão associados a uma porcentagem relevante de cânceres de pênis, vulva, ânus e cabeça e pescoço. Em células infectadas por HPV de alto risco oncogênico, o estresse oxidativo resultante do metabolismo anormal dos queratinócitos e a resposta inflamatória crônica não efetiva, podem contribuir no processo de transformação celular. Além disso, a presença das oncoproteínas E6 e E7 interfere nos mecanismos de reparo de lesões em DNA, favorecendo o acúmulo de mutações. Ainda mais, a instabilidade genômica promovida pelo estresse oxidativo, pode favorecer a integração do HPV no genoma das células infectadas, principal causa da persistência viral e progressão de lesões ao câncer. A proteína superóxido dismutase 2 (SOD2) contribui com a homeostase celular ao catalisar a dismutação de radicais ânion superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio, prevenindo a inativação direta de biomoléculas. Em estudos anteriores, observamos que o aumento do transcrito de SOD2 está associado à resistência ao efeito antiproliferativo do fator de necrose tumoral (TNF) em células imortalizadas por HPV. Além disso, mostramos que existe uma correlação direta entre o aumento dos níveis da proteína SOD2 e a severidade de lesões da cérvix uterina. Finalmente, identificamos SOD2 como um marcador preditivo independente de metástases linfonodais inguinais em pacientes com carcinoma de pênis. No entanto, o papel desta proteína na patogênese associada ao HPV não tem sido estudado em profundidade. O presente estudo visa determinar o envolvimento de SOD2 no processo de transformação celular mediado por HPV e seu valor como marcador preditivo de patologias associadas a este vírus. (AU)



Título: Impacto da variabilidade genética de E6/E7 sob o potencial oncogênico de HPV-18

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sicheo Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 375.333,78

Valor Desembolsado (R\$): 152.130,40

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/03/2016 **Término:** 28/02/2018

Resumo:

A infecção por HPV-16 e HPV-18 está fortemente associada ao risco de desenvolvimento de neoplasias do colo do útero. Em todo o mundo, o HPV-16, é o tipo mais prevalente em carcinomas escamosos invasivos do colo do útero, seguido de HPV-18, enquanto que HPV-18 é mais prevalente em amostras de adenocarcinoma. A variabilidade nucleotídica intra-típica de HPV-18 tem sido estudada resultando em importantes achados no que concerne à filogenia e evolução do vírus e a história natural das infecções. Em um estudo epidemiológico sobre a história natural da infecção por HPV em mulheres conduzido no nosso meio, foi observado que as variantes E de HPV-18 estão mais associadas à persistência da infecção viral. Embora os estudos acerca da relevância clínica da variabilidade genética de HPV-18 são muito limitados, sugere-se que variantes As+Al e E de HPV-18 representem variantes com maior potencial oncogênico comparado com variantes Af. Ademais, foi observado que variantes Af de HPV-18 são exclusivamente detectadas entre as amostras de carcinoma escamoso invasivo do colo do útero, ao passo que variantes E e As+Al são mais prevalentes em adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso. No que concerne às diferenças biológicas entre as variantes de HPV-18, é fundamental ressaltar que os poucos estudos conduzidos até o momento exploraram exclusivamente a variabilidade da oncoproteína viral E6, e mais importante, nenhum dos estudos foi realizado em modelos de células hospedeiras naturais de HPV-18, que são queratinócitos humanos primários. Pelo exposto, este projeto tem por objetivo caracterizar de maneira abrangente a atividade diferencial das proteínas E6/E7 das variantes As+Al, E e Af de HPV-18 em queratinócitos humanos primários transduzidos com estas proteínas. Mais especificamente, objetiva-se analisar nestas células infectadas pelas diferentes variantes a capacidade de (1) induzir degradação de TP53; (2) inibir a diferenciação celular induzida por soro e cálcio; (3) imortalizar queratinócitos humanos por ensaios de formação de colônias após plaqueamento em baixa densidade e análise de atividade de telomerase; (4) induzir fenótipo EMT (transição epitélio-mesênquima); (5) inibir o ciclo celular após dano ao DNA; (6) crescer independentemente de adesão ao substrato; (7) migrar; (8) invadir através de matriz de colágeno; (9) ativar vias de sinalização celular induzidas por MAPK e AKT; e de (10) formar epitélios estratificados em organocultura. (AU)



Título: Propriedades biológicas e bioquímicas de variantes naturais de HPV-18

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 313.343,35

Valor Desembolsado (R\$): 78.892,76

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/06/2016 **Término:** 31/05/2019

Resumo:

A infecção por HPV-16 e HPV-18 está fortemente associada ao risco de desenvolvimento de neoplasias do colo do útero. Em todo o mundo, o HPV-16, é o tipo mais prevalente em carcinomas escamosos invasivos do colo do útero, seguido de HPV-18, enquanto que HPV-18 é mais prevalente em amostras de adenocarcinoma. A variabilidade nucleotídica intra-típica de HPV-18 tem sido estudada resultando em importantes achados no que concerne à filogenia e evolução do vírus e a história natural das infecções. Em um estudo epidemiológico sobre a história natural da infecção por HPV em mulheres conduzido no nosso meio, foi observado que as variantes E de HPV-18 estão mais associadas à persistência da infecção viral. Embora os estudos acerca da relevância clínica da variabilidade genética de HPV-18 são muito limitados, sugere-se que variantes As+Al e E de HPV-18 representem variantes com maior potencial oncogênico comparado com variantes Af. Ademais, foi observado que variantes Af de HPV-18 são exclusivamente detectadas entre as amostras de carcinoma escamoso invasivo do colo do útero, ao passo que variantes E e As+Al são mais prevalentes em adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso. No que concerne às diferenças biológicas entre as variantes de HPV-18, é fundamental ressaltar que os poucos estudos conduzidos até o momento exploraram exclusivamente a variabilidade da oncoproteína viral E6, e mais importante, nenhum dos estudos foi realizado em modelos de células hospedeiras naturais de HPV-18, que são queratinócitos humanos primários. Pelo exposto, este projeto tem por objetivo caracterizar de maneira abrangente a atividade diferencial das proteínas E6/E7 das variantes As+Al, E e Af de HPV-18 em queratinócitos humanos primários transduzidos com estas proteínas. Mais especificamente, objetiva-se analisar nestas células infectadas pelas diferentes variantes a capacidade de (1) induzir degradação de TP53; (2) inibir a diferenciação celular induzida por soro e cálcio; (3) imortalizar queratinócitos humanos por ensaios de formação de colônias após plaqueamento em baixa densidade e análise de atividade de telomerase; (4) induzir fenótipo EMT (transição epitélio-mesênquima); (5) inibir o ciclo celular após dano ao DNA; (6) crescer independentemente de adesão ao substrato; (7) migrar; (8) invadir através de matriz de colágeno; (9) ativar vias de sinalização celular induzidas por MAPK e AKT. (AU)



Título: Estudo do papel da proteína superóxido dismutase 2 (SOD2) no processo de transformação celular mediado por HPV

Pesquisador Responsável: Lara Termini

Valor Concedido (R\$): 356.897,11

Valor Desembolsado (R\$): 21.276,63

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Regular

Vigência: Início: 01/09/2016 **Término:** 31/08/2018

Resumo:

O estresse oxidativo reflete um desequilíbrio na manutenção do estado redox intracelular que pode resultar no acúmulo de espécies oxidantes. Nestas condições, estas espécies podem gerar danos na estrutura/função do DNA, disfunções mitocondriais, alterações no enovelamento de proteínas, peroxidação de lipídeos, dentre outros danos. Assim, o estresse oxidativo pode contribuir para diversas condições patológicas, como por exemplo, câncer, desordens neurológicas, aterosclerose, diabetes e asma. A infecção persistente por alguns tipos de papilomavírus humanos (HPV) está etiológicamente associada ao câncer de colo uterino, uma das principais causas de morte por câncer em mulheres no mundo todo. Além disso, esses vírus estão associados a uma porcentagem relevante de cânceres de pênis, vulva, ânus e cabeça e pescoço. Em células infectadas por HPV de alto risco oncogênico, o estresse oxidativo resultante do metabolismo anormal dos queratinócitos e a resposta inflamatória crônica não efetiva, podem contribuir no processo de transformação celular. Além disso, a presença das oncoproteínas E6 e E7 interfere nos mecanismos de reparo de lesões em DNA, favorecendo o acúmulo de mutações. Ainda mais, a instabilidade genômica promovida pelo estresse oxidativo, pode favorecer a integração do HPV no genoma das células infectadas, principal causa da persistência viral e progressão de lesões ao câncer. A proteína superóxido dismutase 2 (SOD2) contribui com a homeostase celular ao catalisar a dismutação de radicais ânion superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio, prevenindo a inativação direta de biomoléculas. Em estudos anteriores, observamos que o aumento do transcrito de SOD2 está associado à resistência ao efeito antiproliferativo do fator de necrose tumoral (TNF) em células imortalizadas por HPV. Além disso, mostramos que existe uma correlação direta entre o aumento dos níveis da proteína SOD2 e a severidade de lesões da cérvix uterina. Finalmente, identificamos SOD2 como um marcador preditivo independente de metástases linfonodais inguinais em pacientes com carcinoma de pênis. No entanto, o papel desta proteína na patogênese associada ao HPV não tem sido estudado em profundidade. O presente estudo visa determinar o envolvimento de SOD2 no processo de transformação celular mediado por HPV e seu valor como marcador preditivo de patologias associadas a este vírus. (AU)



Título: Terapia gênica do câncer: alinhamento estratégico para estudos transnacionais

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 1.100.620,31

Valor Desembolsado (R\$): 124.779,37

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Temático

Vigência: Início: 01/05/2017 **Término:** 30/04/2022

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- α , 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: Projeto de aplicação da reserva técnica institucional, 14-15

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 323.686,60

Valor Desembolsado (R\$): 263.308,23

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reserva Técnica para Infra-estrutura Institucional de Pesquisa

Vigência: Início: 01/03/2016 **Término:** 31/05/2017

Resumo:

O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo congrega um grupo crescente de pesquisadores que interagem em dois espaços dedicados a pesquisa: (i) o núcleo de pesquisa clínica e (ii) o Centro de Investigação Translacional em Oncologia, composto por laboratórios de pesquisa e núcleos de equipamentos multiusuários. Investimentos nas áreas de pesquisa serão feitos, criando-se estruturas de uso comum além de investimentos em insumos para o processamento de amostras biológicas, que constituem o BioBanco-USP, uma estrutura dedicada ao armazenamento de amostras biológicas associadas a informações clínicas dos participantes que consentem em ter amostras biológicas armazenadas para pesquisas científicas. (AU)



Título: IARC 50th anniversary conference

Pesquisador Responsável: Rossana Verónica Mendoza López

Valor Concedido (R\$): 28.090,78

Valor Desembolsado (R\$): 28.090,78

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reunião - Exterior

Vigência: Início: 01/06/2016 **Término:** 10/06/2016

Resumo:



Título: Tratamento de amostras primárias de tumores colorretais com quinacrina e 5-fluorouracil

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 175.823,84

Valor Desembolsado (R\$): 110.288,46

Modalidade: Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Doutorado

Vigência: Início: 01/11/2016 **Término:** 31/10/2017

Resumo:

O câncer colorretal ainda apresenta diversos desafios, apesar dos recentes avanços em seu tratamento. Ele é o terceiro carcinoma mais comum e o segundo em causas de mortes relacionadas ao câncer. Existe uma gama de alterações genéticas ligadas ao desenvolvimento e progressão do câncer colorretal, mas esses vários fenótipos estão unidos por alterações no balanço entre vias gênicas de supressores tumorais e oncogênicos, frequentemente envolvendo o p53. Como o p53 tem como principal função induzir morte celular, muitos tentam restaurar sua função com abordagens farmacológicas. Surpreendentemente, quinacrina se mostrou capaz de restaurar p53 de sua degradação pelo proteassoma e induzir a expressão de genes alvos, incluindo DR5. Também foi observado que quinacrina pode levar a morte celular dependente e independente de p53. No câncer colorretal, quinacrina foi testada contra um painel de 10 linhagens celulares, mostrando uma potente ação citostática *in vitro* e *in vivo*, com inibição da via de NFkB. Além disso, quinacrina mostrou sinergismo com 5-fluorouracil (5-FU), um quimioterápico padrão no tratamento do câncer colorretal, resultando em aumento significativo de morte celular. Entretanto, muitas questões ainda estão em aberto sobre o mecanismo molecular do sinergismo entre quinacrina e 5-FU. Por exemplo, esta combinação de drogas ainda não foi testada em modelos organoides e em cultura primária, possivelmente revelando a indução de morte celular imunogênica em um modelo clinicamente relevante. Assim, nós propomos a avaliação de amostras primárias derivadas de pacientes de câncer colorretal tratadas com 5-FU e quinacrina, *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de revelar os mediadores-chaves da resposta celular. (AU)



Título: Desenvolvimento de peptídeos para a detecção in vivo de macrófagos M1 e M2 no microambiente tumoral

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 461.541,47

Valor Desembolsado (R\$): 310.939,67

Modalidade: Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 15/09/2016 Término: 14/09/2017

Resumo:

A presença de grande quantidade de macrófagos infiltrados nos tumores sólidos está correlacionado com resistência a quimioterapia, metástase, pior prognóstico e menor tempo de sobrevivência dos pacientes. Estratégias que identifiquem macrófagos dentro do microambiente tumoral ou reeduem essas células para um fenótipo pró-inflamatório pode melhorar as terapias convencionais no tratamento do câncer. Os macrófagos são as células mais abundantes no microambiente tumoral. Eles apresentam distintos estados de ativação e plasticidade em resposta a diferentes sinais do microambiente. Macrófagos associados ao tumor são definidos como macrófagos que residem dentro do microambiente tumoral. Eles interagem com as células tumorais e com o estroma; e promovem muitas características específicas do câncer incluindo, crescimento, angiogênese, invasão e metástase através da libertação de citocinas, quimiocinas e proteases que modificam o ambiente. A imagem molecular desempenha um importante papel no diagnóstico e tratamento do câncer. Ela permite a detecção dos tumores no corpo, visualizando a expressão e atividade de moléculas específicas e processos biológicos que podem influenciar o comportamento tumoral e a resposta à terapia. Agentes de imagem molecular são ferramentas indispensáveis ao diagnóstico de câncer, pela sua capacidade de detectar de forma não invasiva a doença in vivo. Os recentes avanços tecnológicos resultaram em várias estratégias para a síntese de agentes de imagem, incluindo o desenvolvimento e aplicação das sondas com base em peptídeos. Os peptídeos representam uma classe de agentes que se ligam ao alvo com elevada afinidade. Eles são relativamente fáceis de sintetizar e o seu pequeno tamanho facilita a penetração nos tecidos. Os peptídeos são importantes sondas para imagem molecular devido à alta expressão de receptores em muitos tumores que podem ser alvo utilizando estes vetores de recombinação biológica. O objetivo deste estudo é identificar peptídeos que detectem macrófagos M1 e M2 em tecido tumoral, desenvolver e avaliar o uso destes peptídeos in vitro e in vivo usando PET. Estes peptídeos podem auxiliar no diagnóstico do estágio tumoral e no planejamento do tratamento, resultando em melhor prognóstico e aumento da taxa de sobrevivência. (AU)



Título: Análise da atividade transcricional de HPV-18 durante a diferenciação celular

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sicheo Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 128.840,59

Valor Desembolsado (R\$): 30.549,16

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/03/2017 Término: 30/06/2019

Resumo:

Mundialmente, o HPV-16 é o tipo mais prevalente tanto em neoplasias pré-invasivas quanto em carcinomas invasivos do colo do útero, seguido pelo HPV-18, entretanto o HPV-18 predomina em adenocarcinomas (56%) e tumores adenoescamosos (39%). Diversas evidências indicam que a sincronização do ciclo de vida do vírus ao programa de diferenciação do epitélio, além do epitéliotropismo, se deva em parte à composição de sítios de ligação de fatores de transcrição (FTs) à LCR e a expressão diferencial destes fatores, ou co-fatores necessários para a transcrição, não apenas nas células epiteliais, mas também através das diferentes camadas do epitélio estratificado. Até o momento, muito pouco progresso foi feito no que concerne à expressão gênica de HPV-18 no contexto das diferentes fases do ciclo de vida viral. Pelo exposto, este projeto visa caracterizar de maneira abrangente a atividade transcricional do promotor precoce principal de HPV-18 (P105) em condições representando os diferentes estágios do ciclo de vida viral. Mais especificamente, objetiva-se: (1) avaliar a atividade transcricional de P105 de HPV-18 em queratinócitos não-diferenciados e diferenciados; (2) analisar os níveis de 345 FTs expressos em queratinócitos não-diferenciados e diferenciados; (3) determinar quais dentre estes FTs celulares se ligam à LCR de HPV-18; (4) determinar o impacto destes fatores individualmente e sinergisticamente sobre a atividade transcricional de P105 de HPV-18. Este conhecimento é fundamental para melhor compreender a biologia, patogenia, diagnóstico e manejo clínico das doenças associadas a este tipo viral. (AU)



Título: Análise de qualidade de vida em estudo de tratamento com quimioterapia de indução baseada em cisplatina e gencitabina seguida de quimiorradiação definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançados

Pesquisador Responsável: Maria Del Pilar Estevez Diz

Valor Concedido (R\$): 18.851,81

Valor Desembolsado (R\$): 12.328,48

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/11/2016 Término: 31/10/2017

Resumo:

A importância do estudo do câncer de colo uterino pode ser compreendida ao avaliar sua magnitude nacional: é a terceira localização primária de incidência e de mortalidade por câncer em mulheres. Nesse contexto, desenvolveram-se múltiplas técnicas terapêuticas na última década, com o objetivo de aumento da sobrevida. Entretanto não está claro qual o impacto na qualidade de vida dessas mulheres. Esta temática, que aborda aspectos como saúde mental e social e qualidade de vida sexual, é de fundamental significância na escolha do tratamento. No âmbito da terapêutica, estudos recentes apontam que a radioquimioterapia é igual ou superior ao tratamento cirúrgico, havendo resultados que avaliaram positivamente a associação de gencitabina e cisplatina no contexto paliativo. Até o momento a quimioterapia neoadjuvante seguida da quimiorradiação exclusiva não foi avaliada em estudo prospectivo. Esta estratégia de tratamento está envolvida em estudo institucional que está sendo desenvolvido no ICESP, "Estudo de Fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução baseada Cisplatina e Gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançados" (CCLA). Ao acompanhar o estudo que visa a determinar se a quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina seguida de quimiorradiação é superior ao tratamento padrão com quimiorradiação, em pacientes com diagnóstico de CCLA. Objetivo: O presente estudo objetiva avaliar e comparar o efeito de duas linhas de tratamento sobre a qualidade de vida e a vida sexual das pacientes com carcinoma invasivo da cérvix uterina, sendo elas (1) a quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina, seguida de quimiorradiação, e (2) a quimiorradiação apenas. Métodos: Foram elegíveis para o estudo pacientes admitidas no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INRAD - HC - FMUSP) com diagnóstico histológico de carcinoma invasivo da cérvix uterina, localmente avançado, com estágio IIB a IVA da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e candidatas a tratamento com quimiorradiação definitiva participantes do "Estudo de Fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução baseada Cisplatina e Gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançados". Foram selecionadas para avaliação no presente estudo cinquenta pacientes em que foi realizado coleta de sangue para marcadores biológicos de fatores de angiogênese e proliferação. Os

critérios de inclusão englobam o consentimento e preenchimento dos questionários de qualidade de vida, além da participação no estudo e diagnóstico supracitados. A análise da qualidade de vida das pacientes é feita por meio da escala do Estado Global de Saúde da Organização Européia para a Investigação e o Tratamento do Câncer (EORTC) QLQ-C30 e o módulo do câncer de cérvix uterina dessa mesma organização - EORTC QLQ-CX24, tais questionários serão administrados no início e depois de 3, 6 e 12 meses de tratamento. A aplicação do questionário está sendo realizada antes do início das duas linhas de tratamento, e antes da consulta médica que precede cada ciclo de quimioterapia e radioterapia. Com a avaliação pode-se descobrir quais são as queixas de maior impacto na vida dos pacientes, a partir dessa descoberta, elaborar novas condutas e/ou orientações. Desse modo, é possível avaliar qual o tratamento mais eficaz e menos debilitante para a paciente. (AU)



Título: Investigação dos efeitos angiogênicos diretos e parácrinos, após transferência gênica mediada por vetores adenovirais portadores de interferon-beta no melanoma murino

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 312.519,30

Valor Desembolsado (R\$): 37.939,32

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/12/2016 Término: 30/11/2019

Resumo:

O melanoma é um câncer com alta mortalidade e relevante impacto na sociedade. Os tumores não são apenas massas de células tumorais, são complexos "órgãos" com variados tipos de células e estruturas que cooperam a favor do tumor. Terapias alternativas para o câncer, como a terapia gênica, vêm apresentando bons resultados na pesquisa pré e clínica. Nosso laboratório desenvolveu vetores virais portadores de IFN^2 , com grande potencial terapêutico anti-tumoral. O IFN^2 é uma citocina imunomoduladora, com efeitos anti-tumoral e anti-angiogênico. Os resultados do grupo mostraram que o uso do Ad- IFN^2 retardou o crescimento tumoral no modelo de melanoma murino. No projeto de mestrado deste aluno, demonstramos que o vetor Ad- IFN não apresentou efeito quando transduziu diretamente as células endoteliais (tEnd), entretanto no ensaio parácrino, onde as células tEnd foram cultivadas com as células de melanoma B16 transduzidas, apresentou efeito indutor de morte da células tEnd. O resultado sugere que há um efeito dependente da transdução por adenovírus portadores de IFN^2 . Frente aos novos dados e associando com os resultados do grupo, buscamos explorar os mecanismos envolvidos na morte ou sobrevivência de células endoteliais na presença de IFN^2 . Deste modo buscamos compreender o possível efeito anti-angiogênico promovido pela transferência gênica no modelo murino de tratamento de melanoma. (AU)



Título: Expressão autorregulatória de p53 através de um vetor adenoviral confere inibição tumoral superior em um modelo de terapia gênica para carcinoma de próstata

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 13.446,15

Valor Desembolsado (R\$): 7.444,95

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Publicações científicas - Artigo

Vigência: Início: 01/11/2016 **Término:** 30/04/2017

Resumo:

Tratamentos alternativos para o câncer utilizando abordagens de terapia gênica têm mostrado resultados promissores e em alguns casos já são comercializados. Ainda assim, são necessárias melhorias, como através do emprego de promotores específicos para dirigir a expressão nas células alvo. Anteriormente descrevemos vetores virais nos quais altos níveis de expressão foram alcançados através de um promotor responsivo à p53. Aqui apresentamos o vetor adenoviral (AdPGp53), no qual p53 é empregado para regular a sua própria expressão e cuja performance é superior a um vetor tradicional, quando testado em um modelo de terapia genica para câncer de próstata. A funcionalidade de AdPGp53 e AdCMVp53 foi comparada em linhagens de carcinoma de próstata. AdPGp53 conferiu níveis muito maiores de p53 e indução do alvo de p53, p21; assim como morte celular superior por um mecanismo consistente com apoptose. Células DU145 foram mais suscetíveis à indução de morte por AdPGp53, enquanto PC3 mostrou-se mais resistente. Apesar de AdCMVp53 ter se mostrado confiável, foram necessários níveis extremamente altos de p53 mediados por AdPGp53 para induzir atividade supressora tumoral em PC3 e DU145. Experimentos de terapia gênica in situ revelaram inibição tumoral e aumento da sobrevida em resposta à AdPGp53, mas não com AdCMVp53. Análise histológica mostrou que somente tratamento com AdPGp53 correlacionou-se com detecção positiva de p53 e TUNEL. Esse estudo aponta para a importância de vetores com desempenho otimizado para terapia do câncer de próstata. {AU}



Título: Caquexia em pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas: influência da aptidão física sobre o prognóstico

Pesquisador Responsável: Gilberto de Castro Junior

Valor Concedido (R\$): 158.272,92

Valor Desembolsado (R\$): 21.261,00

Modalidade: Bolsas no Brasil - Doutorado

Vigência: Início: 01/05/2017 **Término:** 30/04/2020

Resumo:

O carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) é a neoplasia responsável pelo maior número de mortes no mundo, sendo no Brasil considerada a segunda maior causa de morte por câncer. Os pacientes são diagnosticados em estágio avançado e mais de 45% apresentam quadro de caquexia, síndrome caracterizada por perda acentuada de massa muscular acompanhada ou não de perda de tecido adiposo. Essa síndrome leva o indivíduo a um quadro severo de perda de proteínas contráteis musculares que culminam com fadiga e aumento da mortalidade. Além disso, os pacientes com caquexia apresentam baixa resposta ao tratamento primário associada a um pior prognóstico e terapias que minimizem a perda de massa muscular nestes pacientes são de grande relevância clínica. Nesse sentido, estudos de coorte sugerem uma relação positiva significativa entre variáveis relacionadas a aptidão física e prognóstico em diferentes doenças crônicas. Todavia, em relação ao CPCNP, pouco se sabe acerca da relação entre aptidão física e prognóstico dos pacientes. Assim sendo, o objetivo do presente estudo será entender a relação das variáveis associadas à aptidão física (função muscular e cardiorrespiratória, composição corporal e nível de atividade física diária) com o prognóstico e a mortalidade dos pacientes, bem como saber o efeito da quimioterapia sobre essas variáveis. Para isso, avaliaremos 60 pacientes diagnosticados com CPCNP avançado. Faremos avaliação do consumo máximo de oxigênio, nível de atividade física, função muscular, morfologia muscular, performance status e fadiga em um período prévio e posterior ao tratamento quimioterápico (ao término e 3 meses pós-tratamento), seguindo os pacientes para avaliação do prognóstico. Como perspectiva, pretendemos avaliar o valor preditivo relativo das diferentes variáveis relacionadas à aptidão física sobre o prognóstico dos pacientes com CPCNP. (AU)



Título: Análise dos efeitos da co-expressão das proteínas E6 e E7 de alfa e beta-HPV em queratinócitos humanos primários

Pesquisador Responsável: Laura Cristina Sichero Vettorazzo

Valor Concedido (R\$): 10.283,27

Valor Desembolsado (R\$): 8.817,83

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/01/2017 **Término:** 31/12/2017

Resumo:

A infecção por α (Alfa)-HPV de alto risco oncogênico é o principal fator etiológico do câncer de colo uterino. Adicionalmente, tem sido sugerido que alguns tipos de β (Beta)-HPV conferem maior risco no que concerne ao desenvolvimento de tumores de pele não-melanoma. Casos de co-infecções por múltiplos tipos de HPV tem sido reportados, porém não se conhece ainda os efeitos funcionais da interação entre os diferentes tipos de HPV em uma mesma infecção. As oncoproteínas E6 e E7 dos gêneros α - e β -HPV, possuem diferentes estratégias de associação com proteínas celulares a fim de promover a proliferação celular e a replicação viral. Portanto, analisar a expressão destas proteínas poderia elucidar os possíveis sinergismos ou antagonismos biológicos no contexto de uma co-infecção. Para isso, queratinócitos humanos primários serão co-transduzidos com as oncoproteínas E6 e E7 de HPV-18 (gênero α -HPV) e HPV-38 ou -49 (gênero β -HPV); ou transduzidos independentemente com as proteínas de apenas um tipo viral, a fim de analisarem-se os efeitos destas proteínas em uma situação de infecção única e de co-infecção com HPVs de gêneros distintos. Para tanto, será avaliada: (1) capacidade de formação de colônia de queratinócitos humanos primários transduzindo as oncoproteínas virais; (2) potencial de inibição de diferenciação por soro e cálcio dos queratinócitos humanos primários transduzindo as oncoproteínas virais; (3) expressão das proteínas celulares p53, deltaNp73 e p21 por Western Blot nas diferentes condições. Os dados gerados são de extrema relevância para melhor compreender o significado da detecção de múltiplos tipos de HPV em um mesmo sítio anatômico. (AU)



Título: Imunização intratumoral pela transferência gênica de p19Arf e interferon beta em um modelo murino heterotópico de carcinoma pulmonar

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 18.473,60

Valor Desembolsado (R\$): 9.116,03

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Publicações científicas - Artigo

Vigência: Início: 01/12/2016 **Término:** 31/05/2017

Resumo:

Estatégias terapêuticas que agem pela incitação e aumento da imunidade antitumoral têm sido clinicamente validadas como uma modalidade de tratamento efetiva, mas ela pode se beneficiar da indução tanto de morte celular quanto ativação da resposta imune como um estímulo primário. Usando nossa plataforma de vetor adenoviral AdRGD-PG, nós mostramos aqui pela primeira vez que a transferência gênica de p19Arf e interferon-beta (IFN²) in situ no modelo murino de carcinoma pulmonar LLC1 age como uma imunoterapia. Enquanto p19Arf é suficiente para induzir morte celular, apenas no seu pareamento com IFN² induziu significativamente marcadores de morte celular imunogênica. A terapia gênica in situ com IFN², tanto sozinha quanto na combinação com p19Arf, pôde retardar a progressão tumoral, mas apenas o tratamento combinado foi associado com uma resposta imune protetora. Especificamente no caso da transferência gênica intratumoral combinada, nós identificamos 167 genes diferencialmente expressos usando microarray para avaliar tumores que foram tratados in vivo e confirmamos a ativação de CCL3, CXCL3, IL1a, IL1b, CD274 e OSM, envolvidos na resposta imune e quimiotaxia. A avaliação histológica revelou infiltrado tumoral significativo de neutrófilos enquanto a depleção funcional de granulócitos cessou o efeito antitumoral de nossa abordagem. A associação da terapia gênica in situ com cisplatina resultou na eliminação sinérgica da progressão tumoral. Portanto, a transferência gênica in situ com p19Arf e IFN² age como imunoterapia envolvendo o recrutamento de neutrófilos, um resultado desejável mas previamente não testado, e essa abordagem pode ser aliada com quimioterapia, promovendo portanto, atividade antitumoral significativa e garantindo maior desenvolvimento para o tratamento do câncer de pulmão. (AU)



Título: Acometimento de linfonodos para-aórticos em pacientes com câncer de colo uterino: avaliação de fatores de risco para recidiva e de sobrevida global e livre de progressão

Pesquisador Responsável: Maria Del Pilar Estevez Diz

Valor Concedido (R\$): 10.171,96

Valor Desembolsado (R\$): 8.026,36

Modalidade: Bolsas no Brasil - Iniciação Científica

Vigência: Início: 01/02/2017 **Término:** 31/01/2018

Resumo:

O panorama atual do câncer de colo de útero na saúde pública permeia-se estrategicamente na prevenção via vacina anti HPV e no rastreamento por exames ginecológicos. Atos estes que tendem a reduzir incidência e aumentar diagnósticos precoces e taxas de terapia curativa. O câncer de colo de útero é de suma importância à saúde da mulher adulta no Brasil devido à grande disparidade do acesso à saúde pública e, apesar da introdução da vacina no calendário oficial, espera-se redução da incidência somente nas próximas décadas. O diagnóstico com frequência é feito em estádios avançados, portanto este trabalho tem como objetivo avaliar um grupo mais vulnerável e com pior prognóstico: mulheres acometidas por câncer de colo de útero com comprometimento metastático exclusivo dos linfonodos para-aórticos (LNPA). Trata-se, então, de um estudo retrospectivo, unicêntrico, que vai avaliar segundo tratamento (pacientes que foram tratadas localmente vs sem tratamento local): sobrevida global e livre de progressão, saúde global, toxicidades agudas e tardias devido ao tratamento, além da caracterização clínica e epidemiológica desse grupo. Serão avaliados os prontuários de mulheres com diagnósticos de câncer de colo uterino com LNPA comprometidos que foram tratadas no ICESP entre maio de 2008 a maio de 15. (AU)



Título: Reparo de equipamento (TIPO II)

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva

Valor Concedido (R\$): 2.838,14

Valor Desembolsado (R\$): 2.838,14

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reparo de Equipamentos

Vigência: Início: 01/02/2017 **Término:** 31/01/2018

Resumo:



Título: Proteínas relacionadas à via de sinalização por toll like receptors na tumorigênese desencadeada pelo papilomavírus humano

Pesquisador Responsável: Luisa Lina Villa

Valor Concedido (R\$): 196.389,18

Valor Desembolsado (R\$): 55.976,40

Modalidade: Bolsas no Brasil - Pós-Doutorado

Vigência: Início: 01/04/2017 **Término:** 31/03/2019

Resumo:

O Papilomavírus Humano (HPV) foi inicialmente detectado em amostras de câncer cervical na década de 80. A infecção persistente dos HPVs de alto-risco é fator de risco necessário para o desenvolvimento do câncer cervical e independente da resposta imune, inata ou adaptativa, local ou sistêmica, induzida nas mulheres com infecção crônica, em alguns casos tais respostas são ineficientes para eliminar o vírus, resultando em infecção viral persistente e aumento de chance de desenvolvimento tumoral. Os TLRs são uma família de receptores de membrana que participam ativamente da resposta imune inata, reconhecendo padrões de patógenos e sinais de perigo na célula. As vias de sinalização por TLR e pelo NF- κ B já foram implicadas em diversos tipos de câncer e doenças autoimune, mas como alterações dessas vias durante a infecção por HPV contribuem para o desenvolvimento de câncer cervical ainda precisa ser elucidado. Durante o Doutorado identifiquei várias proteínas das vias de TLR diferencialmente expressas entre linhagens de células tumorais de origem cervical e queratinócitos normais. Em particular 3 proteínas relacionadas ao sistema imune inato foram encontradas com elevados níveis nas células de câncer cervical, TLR4, SARM1 e HMGB1. As proteínas identificadas, no entanto, precisam de maiores estudos para determinação de seu papel na tumorigênese desencadeada por HPV e seu potencial tanto como biomarcadores como alvos de tratamentos quimioterápicos. Portanto, no presente estudo visamos analisar a importância das alterações da resposta imune inata mediada por TLR na tumorigênese dirigida pela infecção por HPV. (AU)



Título: Avaliação da ativação de PAFR na resposta de sobrevivência e quimiorresistência de células tumorais expostas a hipóxia

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 39.572,45

Valor Desembolsado (R\$): 39.572,45

Modalidade: Bolsas no Exterior - Estágio de Pesquisa - Mestrado

Vigência: Início: 01/03/2017 **Término:** 31/08/2017

Resumo:

Melanoma metastático tem sido considerado um desafio clínico devido a sua notória quimiorresistência. A compreensão dos eventos moleculares e celulares que contribuem com a quimiorresistência de melanomas é importante para melhorar as terapias atuais e prevenir a recidiva tumoral. Estudos prévios do nosso grupo, mostraram, *in vivo*, que a ativação de PAFR favorece o crescimento do melanoma por proteger as células da morte induzida por cisplatina. Além disso, existe um acúmulo de PAFR em áreas tumorais hipóxicas. Sabe-se que células tumorais expostas a hipóxia são mais resistentes aos tratamentos e podem contribuir com a recidiva tumoral. Assim, nós pretendemos avaliar se a ativação de PAFR está envolvida na quimiorresistência induzida em hipóxia. A linhagem de melanoma humano, SKme1 37, foi exposta a hipóxia seguida de reoxigenação na presença do antagonista de PAFR, WEB 2086, sob tratamento com cisplatina. Morte celular foi avaliada por marcação com iodeto de propídio e análises de citometria de fluxo. Observamos que células expostas a hipóxia são mais resistentes a morte celular induzida por cisplatina do que células em normóxia. Além disso, o bloqueio de PAFR com WEB 2086 sensibilizou as células em hipóxia e o tratamento combinado com cisplatina foi sinérgico. Nós também avaliamos os níveis proteicos de PAFR por Western Blot. Interessantemente, tanto hipóxia quanto cisplatina não foram capazes de alterar os níveis de PAFR. Além de explorar este fenômeno em outras linhagens celulares, utilizando fluxos de hipóxia apropriados, pretendemos avaliar a geração de ligantes de PAFR após hipóxia e/ou tratamento com cisplatina por espectrometria de massa. Também estamos interessados em explorar o mecanismo de sobrevivência disparado pela ativação de PAFR nestas condições experimentais e hipotetizamos que autofagia pode estar relacionada de alguma forma. Além disso, se a ativação de PAFR tiver um impacto na resistência a cisplatina induzida por hipóxia, utilizaremos o sistema CRISPR/Cas9 para deletar o gene de PAFR e realizar os experimentos *in vitro* e *in vivo*. O envolvimento de PAFR na quimiorresistência observada em hipóxia poderia levar ao desenvolvimento de novas terapias que visam este receptor (por exemplo, pró-drogas ativadas em hipóxia) e o tratamento convencional com cisplatina poderia ser melhorado quando associado com drogas direcionadas ao bloqueio/inibição de PAFR. (AU)



Título: 20th Annual Meeting of the American society for gene and cell therapy

Pesquisador Responsável: Bryan Eric Strauss

Valor Concedido (R\$): 7.307,65

Valor Desembolsado (R\$): 7.307,65

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reunião - Exterior

Vigência: Início: 10/05/2017 **Término:** 13/05/2017

Resumo:



Título: Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in epithelial ovarian cancer patients in Brazil

Pesquisador Responsável: Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira

Valor Concedido (R\$): 5.396,70

Valor Desembolsado (R\$): 5.396,70

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Publicações científicas - Artigo

Vigência: Início: 01/04/2017 **Término:** 30/09/2017

Resumo:

Introdução. Aproximadamente 8-15% das pacientes com câncer epitelial de ovário são portadoras de mutação germinativa em BRCA1 ou BRCA2. A população brasileira tem características genéticas peculiares associadas à diversidade étnica, e estudos abrangendo o seqüenciamento completo do gene BRCA1 / BRCA2 em pacientes brasileiros com câncer de ovário ainda não foram conduzidos. O objetivo deste estudo foi avaliar mutações BRCA1 / 2, através de sequenciamento completo, em uma população brasileira de mulheres com câncer epitelial de ovário. Métodos. Estudo transversal realizado em um centro de referência para o tratamento do câncer em São Paulo, onde foram incluídas 100 pacientes com diagnóstico de câncer epitelial de ovário não selecionadas para história familiar de câncer de mama e / ou ovário. O sequenciamento dos genes BRCA1 / 2 foi avaliada através de sequenciamento de nova geração (NGS) ou capilar. Presença de grandes deleções foram investigadas através de amplificação multiplex dependente de ligação de sonda (MLPA). Resultados. Foram identificadas mutações patogênicas em 19 pacientes (BRCA1: n = 17 e BRCA2: n = 2) representando 14 mutações diferentes, incluindo duas grandes deleções em BRCA1 (eliminação exon 1-2 e supressão exon 5-7). Três mutações foram detectadas mais de uma vez (c.3331_3334delCAAG, c.5266dupC e c.4484G> T). Foram identificadas duas novas mutações frameshift, uma em BRCA1 (c.961_962delTG) e uma em BRCA2 (c.1963_1963delC). As mutações BRCA1 / 2 foram observadas em 35,5% dos pacientes com parentes de primeiro e / ou segundo grau com câncer de mama e / ou ovário. Foram detectadas 19 variantes de significado incerto (VUS) (BRCA1: n = 2 e BRCA2: n = 17), incluindo cinco variantes missense distintas (BRCA1: c.5348 T> C, BRCA2: c.2350A> G, c.3515C > T, c.7534C> T e c.8351G> A). Conclusões. Entre as pacientes com câncer epitelial do ovário não selecionados segundo história familiar de câncer, 19% eram portadoras de mutação germinativa em BRCA1/2. Quase ¾ das mutações BRCA, incluindo duas deleções grandes, foram detectadas apenas uma vez. Nosso trabalho enfatiza a necessidade de realizar o seqüenciamento completo do gene e análise por MLPA no Brasil. (AU)



Título: Orthotopic tumorgrafts in nude mice as a model to evaluate calcitriol effects in breast cancer

Pesquisador Responsável: Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira

Valor Concedido (R\$): 3.386,39

Valor Desembolsado (R\$): 3.386,39

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Publicações científicas - Artigo

Vigência: Início: 01/05/2017 **Término:** 31/10/2017

Resumo:

Calcitriol antiproliferative effects were observed in xenografts of breast cancer cell lines, however they were not yet investigated in tumorgrafts, consisting of freshly collected breast cancer samples xenografted into animals. Objectives: To establish a tumorgraft model, from freshly collected breast cancer samples, which were directly implanted in nude mice, to study calcitriol effects. Methods: Breast cancer samples collected from 12 patients were orthotopically implanted into nude mice. Animals were treated with weekly intratumoral injections of calcitriol 3 μ g/Kg, which was previously shown to induce peak serum calcitriol levels in the predicted therapeutic range. Results: Success engraftment rate was 25%. Tumorgrafts were established from aggressive (HER2 positive or histological grade 3) highly proliferative samples and original tumor characteristics were preserved. Calcitriol highly induced its target gene, CYP24A1, indicating that the genomic vitamin D pathway is active in tumorgrafts. However, no differences in the expression of proliferation and apoptosis markers (BrdU incorporation, Ki67, CDKN1A, CDKN1B, BCL2 expression) were observed in these highly proliferative tumor samples. Conclusions: Tumorgrafts seem a promising model to explore other calcitriol doses and regimens, considering the heterogeneity of the disease and microenvironment interactions. (AU)



Título: Autophagy: from molecular principles to human diseases

Pesquisador Responsável: Silvína Odete Bustos

Valor Concedido (R\$): 12.498,09

Valor Desembolsado (R\$): 12.498,09

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Reunião - Exterior

Vigência: Início: 25/09/2017 **Término:** 29/09/2017

Resumo:



Título: Accumulation of PHB1 is a common cellular response to different stressing stimuli and protects melanoma cells from er stress and the cytotoxic agent cisplatin

Pesquisador Responsável: Roger Chammas

Valor Concedido (R\$): 10.285,00

Valor Desembolsado (R\$): 10.285,00

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Publicações científicas - Artigo

Vigência: Início: 01/08/2017 **Término:** 31/01/2018

Resumo:

O melanoma é responsável pela maioria das mortes entre cânceres de pele. A quimioterapia convencional e paliativa é limitada graças ao desenvolvimento de quimioresistência. Nós usamos uma análise proteômica para identificar respostas celulares que leva à quimioresistência de linhagens de melanoma humano à cisplatina. Uma abordagem de biologia de sistemas nos dados do proteoma mostrou que a participação de processos celulares específicos como a fosforilação oxidativa, homeostase e organização mitocondrial, bem como a resposta a proteínas mal enoveladas são requeridas para a sobrevivência de células tratadas com cisplatina. Proibitina está entre as proteínas acumuladas de maneira consistente, interagindo com clusters funcionais associados com resistência à cisplatina. Nós mostramos que a proibitina acumulou em diferentes níveis em linhagens celulares de melanoma sobre estímulos de estresse como: tratamento com os quimioterápicos temozolamida, dacarbazina ou cisplatina; privação de soro fetal bovino; tratamento com tunicamicina, um indutor de proteínas mal enoveladas. Proibitina acumula na mitocôndria de células de melanoma após tratamento com cisplatina e tunicamicina e seu acúmulo de novo leva à quimioresistência em linhagens de melanoma. Em contraste, a inibição de proibitina sensibiliza linhagens de melanoma ao tratamento com cisplatina e tunicamicina. Nós concluímos que proibitina participa da sobrevivência de células expostas à diferentes estímulos de estresse e pode, assim sendo, servir como um alvo para a sensibilização de células de melanoma à quimioterapia. (AU)



Título: I seminário de odontologia oncológica

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva

Valor Concedido (R\$): 14.400,28

Valor Desembolsado (R\$): 14.353,78

Modalidade: Auxílio à Pesquisa - Organização de Reunião Científica

Vigência: Início: 30/09/2017 **Término:** 30/09/2017

Resumo:

Dr. Triester: Oral toxicities induced by targeted cancer therapy; Dr. Migliorati: Current protocols of photobiomodulation in the management of oral mucositis - MASCC experience; Dr. Triester : Extraoral photobiomodulation for prevention of mucositis - Dana-Farber/Boston Children's Hospital experience; J. Carroll: New discoveries and innovations of photobiomodulation in medicine; Dra. Brandão: Padrões de progressão tumoral em pacientes com carcinoma espinocelular de boca submetidos à Fotobiomodulação; Dr. Santos-Silva: Impacto do uso dos bisfosfonatos intravenosos no ligamento periodontal de pacientes com câncer; Dr. Migliorati: Protocolo MASCC para diagnóstico e tratamento da osteonecrose relacionada à medicação; Dra Paes-Leme: Proteoma salivar e biomarcadores do câncer de boca. (AU)