

tração muscular e alterações em diferentes proteínas do complexo têm sido observadas em diversas doenças neuromusculares. Os objetivos do presente projeto consistem em estudar a distribuição da distrofina, DAGs, utrofina e merosina no músculo distrófico, em diferentes estágios de degeneração ou regeneração, bem como durante o desenvolvimento em: a) doenças neuromusculares humanas; b) modelos animais dessas doenças (camundongo mdx, dy/dy); c) tecido muscular no qual a degeneração muscular é provocada *in vivo*. O trabalho será desenvolvido por meio do estudo da distribuição dessas proteínas, por técnicas de imunistoquímica em cortes histológicos, utilizando-se anticorpos específicos para as diferentes proteínas e anticorpos desenvolvidos a partir de diferentes regiões de uma mesma proteína. O estudo qualitativo e quantitativo dessas proteínas será feito mediante a técnica de *Western blot*.

MORFOLOGIA

259

Contribuição da metilação de DNA na carcinogênese

Miriam Galvonas Jasiulionis

Escola Paulista de Medicina

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Processo 2006/61293-1

Vigência: 1/7/2007 a 30/6/2011

Evidências recentes têm apontado para a participação de alterações epigenéticas, entre elas a metilação do DNA, na gênese de tumores. No entanto, até hoje não foi estabelecida relação causal entre esses eventos. Este projeto tem como objetivo central a determinação da contribuição da metilação do DNA na gênese do câncer. Para isso, será utilizado um modelo murino de transformação maligna de melanócitos associado a alterações na adesão celular, desenvolvido durante pós-doutoramento, que consiste não só de células não tumorigênicas e células de melanoma, mas também de linhagens celulares correspondendo a etapas intermediárias do processo carcinogênico. Esse modelo não envolve a inserção de oncogenes exógenos, nem a utilização de carcinógenos físicos ou químicos e tem a vantagem de poder ser reproduzido, o que faz dele ótimo modelo para a identificação de alterações iniciais envolvidas na gênese do melanoma, entre elas aquelas envolvendo metilação do DNA. Estudos envolvendo diferentes técnicas de análise de nível de metilação do DNA, tanto global como em sequências específicas, ensaios de transfecção, expressão e atividade de DNA metiltransferases (DNMTs), tumorigenicidade e imunoprecipitação de cromatina serão realizados, visando à determinação da relação causal e temporal entre modificações na metilação do DNA e transformação maligna, à expressão e regulação das DNMTs ao longo desse processo, à relação entre metilação do DNA aberrante e instabilidade cromossômica e

ao impacto da metilação aberrante de genes específicos na aquisição do fenótipo maligno. As alterações observadas no modelo murino serão então estudadas em amostras de melanoma humano e correlacionadas com os dados clínicos dos pacientes. Este estudo poderá trazer informações sobre os mecanismos moleculares envolvidos no estabelecimento de padrões aberrantes de metilação, bem como contribuir com a identificação de alvos epigenéticos visando ao desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção de tumores.

260

Efeito de células-tronco mesenquimais provenientes do cordão umbilical humano na regeneração do miocárdio após infarto

Daniela Mara de Oliveira

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (SBIBAE)

Processo 2006/59063-8

Vigência: 1/11/2007 a 31/10/2010

O infarto do miocárdio causa perda irreversível de cardiomiócitos e tecido vascular, provocando comprometimento da função cardíaca. O miocárdio não possui capacidade intrínseca de reparo fisiologicamente significativa e, mesmo com o arsenal terapêutico disponível, a morbidade e a mortalidade na insuficiência cardíaca resultante ainda representam problema sério de saúde pública. Dessa forma, o transplante de células-tronco ou progenitoras é uma modalidade terapêutica com potencial para uso em pacientes com disfunção cardíaca não controlável inteiramente por métodos tradicionais. Células-tronco mesenquimais (CTMs) expandem-se facilmente *ex vivo* e têm capacidade de diferenciação em células endoteliais e cardiomiócitos *in vitro*. O uso de CTMs na recuperação cardíaca vem sendo investigado em estudos experimentais e clínicos. A maioria desses estudos mostra que CTMs provenientes de medula óssea quando transplantadas em corações que sofreram infarto promovem melhora da função cardíaca. No entanto, os mecanismos envolvidos nesse fenômeno ainda não foram esclarecidos. As vantagens teóricas do uso terapêutico de CTMs provenientes de sangue de cordão umbilical (SCU) humano são a imaturidade celular, que contribui para a diminuição na incidência da doença do enxerto *versus* hospedeiro, e o aumento da disponibilidade de doadores compatíveis, devido à existência de bancos públicos de SCU para transplantes alogênicos. Utilizando um modelo pré-clínico de infarto do miocárdio em suínos, serão investigados: a) o potencial terapêutico do uso de CTMs de SCU humano na regeneração cardíaca; b) capacidade de implantação de CTMs de SCU humano no miocárdio infartado; c) se a pré-diferenciação cardiomiogênica e/ou endotelial *in vitro* dessas células melhora a ação terapêutica. Adicionalmente, testaremos diferentes parâmetros para o