

795

Potencial antileucêmico e mecanismos de ação de compostos bioativos em células primárias de leucemia mieloide aguda

Giselle Zenker Justo

Escola Paulista de Medicina

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Processo 2008/51116-0

Vigência: 1/7/2008 a 30/6/2012

O presente projeto propõe o estudo dos efeitos da violaceína, um derivado indólico isolado da *Chromobacterium violaceum*, sobre células primárias de leucemia mieloide aguda (LMA) e a investigação dos mecanismos moleculares de ação associados à sobrevivência e morte celular, incluindo a análise de populações isoladas de células-tronco/progenitoras em sistemas de cocultura com estroma. A esse respeito, em estudo-piloto, a violaceína demonstrou significativa inibição da formação de L-CaFCs em culturas de longa duração de células CD34+ isoladas de pacientes com LMA e células estromais MS5, assegurando a viabilidade e a importância desta proposta. Além disso, a partir de resultados recentes obtidos em linhagens celulares, depreende-se que um melhor conhecimento da atividade violaceína, em sistemas capazes de mimetizar a interrelação entre as células leucêmicas e o microambiente tumoral, é fundamental. Nesse sentido, sistemas de cocultura de células MS5 e células de linhagens mieloides humanas serão empregados para a elucidação da atividade da violaceína sobre as vias de sinalização disparadas pela interação célula-matriz extracelular e seus efeitos sobre o citoesqueleto, complementando os estudos em células primárias e contribuindo na melhor compreensão do papel do microambiente tumoral, em particular de vias de sinalização mediadas pela Wnt e ILK, na leucemogênese. Além do aspecto inovador do projeto sob o âmbito técnico, abrindo novas perspectivas de aplicações e avanços em caráter interdisciplinar, o enfoque bioquímico-molecular poderá validar não só o potencial farmacológico da violaceína, mas também das outras substâncias bioativas a respeito da predição dos efeitos colaterais e da terapia personalizada.

796

Estudo da função da proteína príon celular no sono e no ritmo circadiano: envolvimento de sistema GABAérgico e adenosinérgico

Kil Sun Lee

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Campus São Paulo - Vila Clementino

Processo 2008/06152-9

Vigência: 1/6/2009 a 31/5/2013

Príon é o agente etiológico associado a doenças neurodegenerativas fatais em humanos e em animais conhecidas como encefalopatias espongiformes transmissíveis. O

principal componente do príon é a proteína PrP^{Sc}, que é parcialmente resistente a proteinase K. Sabe-se que PrP^{Sc} é gerada a partir da proteína endógena denominada príon celular (PrP^C) por meio da modificação conformacional, sendo que a própria PrP^{Sc} desencadeia a mudança conformacional da PrP^C. PrP^C é uma glicoproteína de membrana que participa de vários processos biológicos, tais como diferenciação celular, proteção contra apoptose, transdução de sinais e resposta inflamatória. Além disso, existem inúmeras evidências que demonstram a importância de PrP^C nos processos homeostáticos e circadianos do sono, porém pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares associados a PrP^C nesses processos. Os processos de regulação do ciclo vigília-sono são sabidamente modulados pelos sistemas gabaérgicos e adenosinérgicos. Interessantemente, esses sistemas estão alterados nos indivíduos infectados com príon ou em animais que não expressam PrP^C. Esses dados indicam que PrP^C pode ser uma das moléculas-chave que integram os processos de neurotransmissão e da regulação do sono. Outra evidência que corrobora essa hipótese é a alta afinidade de PrP^C pelos compostos cíclicos e oligonucleotídeos indicando que PrP^C pode servir como um reservatório molecular para adenosina e inosina, um regulador de atividade de receptor de GABA. Portanto, este estudo visa integrar a função de PrP^C na neurotransmissão e no processo do sono. A investigação detalhada sobre os mecanismos moleculares pelo qual PrP^C regula a transmissão adenosinérgica e gabaérgica pode trazer um grande avanço no conhecimento sobre o processo da alteração do ritmo circadiano e do padrão de sono nos pacientes com doenças de príon e gerar um modelo de tratamento para essas doenças. Além disso, este estudo poderá contribuir na elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos no sono normal. A ampla experiência do pesquisador principal em estudos de príon infeccioso e celular juntamente com o Departamento de Psicobiologia, uma das instituições mais produtivas do mundo na área do estudo sobre sono, criará uma base excelente para a execução do projeto.

797

Participação de receptores de cininas em vias de sinalização ativadas por angiotensina: aspectos vasculares, bioquímicos e moleculares

Lilium Fernandes

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Campus Diadema

Processo 2007/59039-2

Vigência: 1/6/2008 a 31/5/2012

Inúmeros estudos demonstraram que o controle das funções circulatórias é resultado, ao menos em parte, de interação funcional e complexa de componentes dos sistemas caliceína-cininas e renina-angiotensina. Dentre as