

observações mais relevantes, citam-se a formação de heterodímeros funcionais entre receptores AT1 e B2, a modulação de expressão de receptores B1 e B2 por receptores AT1, a geração de NO via B2/BK após estimulação de receptores AT2, a potencialização de efeito vasodilatador de BK por Ang-(1-7) e por inibidores de enzima conversora de angiotensina, que catalisa a formação de Ang II e inativa BK. Embora receptores de cininas e receptores de angiotensinas sejam proteínas abundantemente expressas na membrana de células endoteliais, as informações sobre essas interações especificamente no endotélio vascular são escassas. O presente projeto baseia-se na investigação da possível modulação de receptores de cininas sobre os efeitos vasculares desencadeados por Ang II e por Ang-(1-7), tendo como enfoque central a ativação de vias sinalizadoras de células endoteliais. Para isso, a reatividade vascular de anéis de aorta e diversas vias de sinalização em células endoteliais estimuladas com Ang II ou Ang-(1-7) serão estudadas em preparações provenientes de camundongos submetidos à deleção genética de receptores B1 ou B2 e em preparações de camundongos selvagens analisados em presença de antagonistas específicos desses receptores. Sob essas condições, serão avaliados: a produção de NO e expressão da NO-sintase, liberação de prostanóides, geração de ânions superóxido e expressão da enzima NADPH-oxidase, a expressão gênica e proteica de receptores de angiotensinas e os níveis de Ang II e Ang-(1-7) em culturas primárias de células endoteliais.

798

Importância do peptídeo-semelhante -ao-glucagon-1 (GLP-1) na manutenção do volume extracelular: abordagem funcional, farmacológica e molecular

Adriana Castello Costa Girardi

Instituto do Coração (InCor)

Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina/USP

Processo 2007/52945-8

Vigência: 1/10/2007 a 30/9/2011

O peptídeo-semelhante-ao-glucagon-1 (GLP-1) possui ação insulínica que contribui para a manutenção da glicemia, constituindo, portanto, um potencial alvo terapêutico para o tratamento do diabetes *melittus* tipo II. Descreveu-se recentemente que GLP-1 promove natriurese em ratos e humanos devido à diminuição da reabsorção de sódio acompanhada do decréscimo da secreção de hidrogênio. Esses dados sugerem que o GLP-1 inibe a atividade do trocador sódio-hidrogênio NHE3 em células de túbulos proximais renais. Em estudos prévios, demonstrou-se que o trocador NHE3 e a dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV), enzima responsável pela degradação do GLP-1, formam um complexo proteico em túbulos renais. Estudos funcionais indicam que inibidores da DPP-IV inibem a atividade do trocador NHE3. Baseando-se nessas rela-

ções, propõe-se: 1) avaliar o efeito do GLP-1 sobre a atividade do trocador NHE3 em células de túbulos proximais renais; 2) verificar se o aumento da concentração plasmática do GLP-1 causa atenuação da hipertensão arterial em ratos SHR; 3) utilizando-se abordagem proteômica, verificar se há diferenças na composição dos complexos proteicos formados com NHE3, DPP-IV e GLP-1R (receptor de GLP-1) em ratos SHR comparados ao grupo-controle (ratos WKY). O conhecimento adquirido por meio desse projeto poderá fornecer uma maior compreensão dos mecanismos pelos quais indivíduos obesos e/ou diabéticos tipo II desenvolvem hipertensão arterial.

799

Efeito do consumo crônico de etanol sobre o sistema adrenomedulina em aorta e leito mesentérico de ratos e avaliação do papel protetor desse peptídeo nas alterações vasculares induzidas pelo etanol

Carlos Renato Tirapelli

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 2006/60076-7

Vigência: 1/4/2007 a 31/3/2011

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no Brasil. O consumo crônico de etanol induz alterações significativas das funções cardíaca e circulatória, figurando como um importante fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Aumento da pressão arterial, alteração da reatividade vascular e produção de espécies reativas de oxigênio são alguns aspectos consequentes do consumo de etanol. Além disso, o consumo crônico de etanol altera os sistemas que controlam a liberação de substâncias endógenas envolvidas na manutenção das funções vasculares, como, por exemplo, o sistema renina-angiotensina, e os sistemas adrenérgicos, e endotelinérgico. A adrenomedulina (AM) é um peptídeo produzido pelas células endoteliais e do músculo liso vascular que exerce ação direta sobre as funções cardiovasculares sendo capaz de induzir relaxamento vascular e hipotensão. Além dos efeitos fisiológicos de controle da função cardiovascular, a AM desempenha função protetora em diversas doenças, como hipertensão essencial, hipertrofia e falência cardíaca, em que o aumento dos níveis plasmáticos desse peptídeo foi observado. A AM também exerce atividade antioxidante nos tecidos vasculares e é capaz de modular a resposta vasoconstritora induzida por diferentes agonistas em condições patológicas em que a resposta a esses vasoconstritores encontra-se aumentada. A AM desempenha função protetora nas lesões gástricas produzidas pelo etanol. A injeção central de AM reduz a lesão gástrica produzida pelo etanol em até 72%. Verificou-se também que o tratamento com etanol induz aumento da expressão da AM e de seus receptores

na mucosa gástrica de ratos. No entanto, não há dados na literatura descrevendo o efeito do consumo crônico de etanol sobre o sistema-AM vascular ou ainda se esse peptídeo desempenha papel protetor nas alterações da reatividade vascular induzidas pelo consumo crônico de etanol. Portanto, o presente estudo foi delineado de forma a investigar as consequências funcionais e celulares do consumo crônico de etanol sobre o sistema-AM vascular e o possível papel protetor desse peptídeo nas alterações da reatividade vascular e produção de ânions superóxido associadas ao consumo de etanol.

800

Neurobiologia do abuso de drogas

Manoel Jorge Nobre do Espírito Santo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo (USP)

Processo 2004/02859-0

Vigência: 1/1/2005 a 31/12/2008

Dada a similaridade entre as respostas manifestadas por animais diante de situações que produzem medo ou a partir da estimulação elétrica ou química de estruturas pertencentes ao sistema encefálico aversivo e aquelas verificadas durante a síndrome de abstinência induzida pela suspensão abrupta do tratamento crônico com drogas de abuso, surge a hipótese de todos esses processos serem produzidos (ou mediados), no todo ou em parte, por um mesmo mecanismo neural. Nesse sentido, o presente projeto tem como finalidade investigar os processos neurobiológicos básicos que mediam essas respostas, assim como estudar a possível sensibilização a estímulos aversivos gerada pela abstinência. Para isso, os diferentes subprojetos utilizam um procedimento experimental genérico que consiste em: 1) indução da dependência da droga em estudo (diazepam, d-anfetamina e morfina) após o tratamento crônico com injeção intraperitoneal ou implante subcutâneo de *minipumps*; 2) período de retirada para indução da síndrome de abstinência; 3) testes comportamentais e farmacológicos com a utilização de agonistas ou antagonistas específicos administrados i.p. ou localmente; 4) imunistoquímica. A realização desses experimentos contribuirá para um melhor conhecimento dos processos neurobiológicos básicos que mediam as respostas de medo e ansiedade subjacentes à dependência de drogas de abuso.

801

Caracterização farmacológica, bioquímica e imunológica de venenos e toxinas de peixes peçonhentos do Brasil

Mônica Valdyrce dos Anjos Lopes Ferreira

Instituto Butantan

Secretaria de Estado da Saúde

Processo 2003/13751-2

Vigência: 1/7/2004 a 31/10/2008

Este projeto tem como principal objetivo o estudo da fisiopatologia dos venenos dos peixes brasileiros que mais causam acidentes: niquins (*Thalassophryne nattereri*), bagres (*Cathrops spixii* e *Genidens genidens*), peixes-escorpião (*Scorpaena plumieri* e *Scorpaena brasiliensis*) e arraias (gênero *Potamotrygon*). Serão caracterizadas as principais atividades tóxicas induzidas pelos venenos e por suas toxinas majoritárias. Também serão determinadas as correlações entre a estrutura e a função de cada toxina. Avaliaremos ainda os mediadores farmacológicos responsáveis pelas principais atividades biológicas detectadas nos venenos visando à neutralização dos mesmos. Além disso, produziremos antissoros específicos para cada veneno e avaliaremos sua eficácia na neutralização das principais atividades tóxicas detectadas. Por meio dos antissoros, verificaremos a possível reatividade antigênica existente entre os diferentes venenos. Os resultados obtidos serão importantes para o entendimento dos mecanismos de ações envolvidos no envenenamento, o que consequentemente nos levará ao desenvolvimento de tratamentos mais específicos e adequados. Poderá também resultar em um banco de dados sobre sequências de toxinas de peixes peçonhentos do Brasil e propiciar o descobrimento de toxinas que representem ferramentas biológicas.

802

Efeitos cognitivos atípicos do benzodiazepínico lorazepam

Sabine Pompéia

Escola Paulista de Medicina

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Processo 2003/00046-9

Vigência: 1/9/2003 a 31/8/2007

O benzodiazepínico (BZ) lorazepam, após a ingestão de doses únicas por voluntários normais, acarreta efeitos atípicos sobre a percepção visual e a pré-ativação perceptiva (*perceptual* ou *repetition priming*), quando comparado a outros compostos da mesma classe de drogas. Não são conhecidas as relações entre esses efeitos, tampouco se estão presentes em usuários crônicos desse medicamento. O presente projeto envolverá dois experimentos: a) aprofundar o conhecimento a respeito dos efeitos agudos desse composto em voluntários normais, por meio do estudo das relações entre prejuízo de pré-ativação perceptiva e alterações sobre percepção visual (em versões de testes adaptadas para uso no Brasil); e b) verificar se usuários crônicos do lorazepam apresentam ou não tolerância aos efeitos agudos atípicos desse composto, mediante verificação de desempenho em testes de pré-ativação perceptiva e percepção visual (que se mostrarem sensíveis a efeitos