

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

agudos do lorazepam no primeiro experimento) sincronizados a medidas eletrofisiológicas (via equipamento Neuroscan e sistema Stim). O desempenho de usuários crônicos de lorazepam será comparado ao de pacientes que ingerem outro benzodiazepínico cronicamente, bem como a de dois grupos-controles normais pareados por sexo, idade e escolaridade, um grupo não medicado e outro tratado com uma dose única de lorazepam. A comparação do desempenho dos grupos de pacientes servirá para determinar se o lorazepam tem efeitos distintos do de outro BZ. A comparação do desempenho dos usuários crônicos aos dos controles sem serem medicados indicará se esses pacientes desenvolvem tolerância para os efeitos estudados. Além da relevância clínica dos resultados obtidos nas comparações acima, a comparação dos dois grupos controle permitirá avaliar aspectos adicionais de relações entre alterações eletrofisiológicas e psicométricas com um enfoque voltado à investigação teórica de processos cognitivos.

803 **Atividades de guanilatociclase e adenilatociclase solúveis e sua modulação por hidroxiuréia nas células de pacientes de doença falciforme**

Nicola Amanda Conran Zorretto
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Processo 2002/09835-3
Vigência: 1/10/2003 a 31/3/2007

A ativação de guanilatociclase solúvel (GCs), em linhagens de células eritrocíticas, causa um aumento na transcrição do gene gamaglobina e, conseqüentemente, aumenta a produção de hemoglobina fetal (HbF). GMPc é um mensageiro secundário produzido por GCs e induzido por óxido nítrico (NO). Como aumentos nos níveis de HbF em células eritrocíticas são associados com um melhor quadro clínico em pacientes com anemia falciforme (AF), a existência de uma via NO-GMPc envolvida na produção de HbF nas células eritrocíticas de pacientes AF será determinada. Também será verificada se essa via é utilizada pela hidroxiuréia (HU), a terapia mais bem-sucedida para AF, para aumentar as níveis de HbF em pacientes. O projeto também estudará as vias metabólicas dependentes em NO nos neutrófilos de pacientes AF, já que os neutrófilos têm um papel importante na fisiologia de AF. Níveis de GMPc e AMPc serão comparados nos neutrófilos de pacientes e controles e o efeito de HU nesses níveis será determinado. Os efeitos de doadores de NO e análogos de GMPc e AMPc na função desregulada de neutrófilos de pacientes AF também serão observados. O entendimento das vias de sinalização envolvidas na produção de HbF em células da linhagem eritrocítica e na disfunção de neutrófilos de pacientes AF

poderá contribuir para avanços nas terapias disponíveis para o tratamento de AF.

804 **Estudo dos efeitos dos complexos ciclopaladados sobre a resposta hematopoiética de animais portadores do tumor ascítico de Ehrlich e sobre a expressão e transcrição dos proto-oncogenes bcl-2 e c-myc**

Claudia Bincoletto Trindade
Universidade de Mogi das Cruzes (UMC)
Processo 1999/00639-2
Vigência: 1/3/2000 a 31/3/2006

Este projeto avaliará os possíveis efeitos antitumorais de complexos ciclopaladados estabilizados com ligantes bifosfínicos e aminoácidos, os quais se apresentaram citotóxicos em pequenas concentrações, para diferentes linhagens celulares neoplásicas. Os parâmetros a serem investigados consistem no estudo do crescimento e diferenciação dos precursores hematopoiéticos da medula óssea de camundongos portadores do tumor ascítico de Ehrlich, após tratamento com os ciclopaladados; na avaliação dos possíveis efeitos moduladores destes compostos sobre a expressão e transcrição dos proto-oncogenes bcl-2 e c-myc, pelas células sanguíneas de pacientes leucêmicos; e também na investigação dos efeitos desses compostos sobre a proliferação e diferenciação das linhagens celulares HL-60 e K-562.

805 **Utilização de biossensores, feitos com a sonda do microscópio de força atômica aplicado à área biológica (bioscope), para mapear canais de íons na superfície de células**

Ricardo de Souza Pereira
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)
Processo 1998/07526-6
Vigência: 1/12/1998 a 30/11/2002

A importância deste projeto está no estudo da confecção de biossensores usando a sonda do microscópio de força atômica (MFA). Esta técnica é muito nova e possibilitará, além da geração de imagens das células pelo MFA, a localização de canais (como o de transporte de íons Ca⁺⁺) na parede celular de três cepas industriais de *Saccharomyces cerevisiae*. A medida da força (em nanonewtons ou piconewtons) intermolecular de interação de drogas bloqueadoras de cálcio possibilitará uma compreensão do modo de interação desses fármacos com os seus sítios receptores. Isso abrirá caminho para que a mesma medida seja feita