

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 patofisiologia 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 hematopóética 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 hematopóéticos 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

em células animais e humanas (*in vitro*) e, posteriormente, um desenho mais racional de drogas.

806

Exposição ao estresse durante o desenvolvimento: consequências sobre os efeitos comportamentais e moleculares da cocaína em ratos

Cleópatra da Silva Planeta

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara
Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Processo 1997/11010-2

Vigência: 1/3/1998 a 31/8/2002

Evidências clínicas apontam o estresse como um dos fatores importantes para a iniciação e a manutenção do uso de cocaína e morfina. Ambos, estresse e cocaína, são capazes de ativar o sistema dopaminérgico mesolímbico e produzir sensibilização comportamental. A exposição ao estresse durante o desenvolvimento pode causar alterações comportamentais e neuroquímicas duradouras no sistema mesolímbico. Assim, o objetivo do presente projeto é avaliar a influência da exposição a diferentes tipos de estresse durante o desenvolvimento sobre a sensibilização comportamental, o efeito reforçador e as alterações moleculares produzidas pela cocaína em ratos.

807

Identificação de proteínas nitrosiladas em órgãos de animais. Estudo sobre a participação de radicais livres derivados do oxigênio e do nitrogênio na modulação da expressão e a sua importância fisiológica

Marcelo Nicolas Muscara

Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo (USP)

Processo 1995/09699-7

Vigência: 1/2/1997 a 31/8/2001

Os efeitos do óxido nítrico (NO) *in vivo* estão mediados pela reação deste com moléculas do ambiente fisiológico que possuem na sua estrutura grupos funcionais do tipo SH, agrupamentos Fe-S, metais de transição, grupos heme etc. A reação com o oxigênio molecular, presente em grandes concentrações no ambiente fisiológico, resulta na formação dos íons nitrito e/ou nitrato. O ânion peroxinitrito, potente oxidante formado pela reação entre o NO e o ânion superóxido, tem sido sugerido como a espécie responsável por algumas das alterações patológicas associadas à produção suprafisiológica do NO. A instabilidade do radical peroxinitrito dificulta a sua quantificação direta *in vivo*. Mas a nitratação de resíduos proteicos ou livres do aminoácido L-tirosina tem sido empregado como índice da produção do ânion peroxi-

nitrito *in vivo*. O presente projeto tem por objetivos investigar: 1) a presença de proteínas-alvo do óxido nítrico em órgãos de rato por meio do uso de anticorpos anti-nitrotirosina, 2) a modulação da expressão destas proteínas por meio da manipulação farmacológica da produção de óxido nítrico; e 3) a ocorrência dessas proteínas em modelos animais de inflamação aguda e crônica.

808

Avaliação do potencial anticâncer de plantas do Cerrado brasileiro

Paulo Eduardo Pizão

Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas,
Biológicas e Agrícolas (CPQBA)

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Processo 1995/09607-5

Vigência: 1/9/1996 a 30/9/1999

O câncer é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. A triagem de princípios ativos que apresentem a capacidade de inibir a proliferação de células tumorais (atividade antiproliferativa) *in vitro* é a etapa inicial na descoberta e desenvolvimento de novas drogas contra o câncer. A utilização de culturas de células tumorais humanas com essa finalidade foi amplamente adotada pelos principais centros de pesquisa da América do Norte e Europa durante a última década. No entanto, essa ainda é uma metodologia pouco empregada no Brasil. Quando realizados em diferentes linhagens de células tumorais (triagem doença-orientada), esses estudos apresentam resultados rápidos e conclusivos, consumindo quantidade muito pequena de extratos ou princípios ativos. Este projeto tem como objetivo estudar o potencial de espécies da flora do Cerrado para a obtenção de princípios ativos com atividade anticâncer por meio da integração das diversas áreas de pesquisa do CPQBA-Unicamp com o Departamento de Botânica do Instituto de Biologia-Unicamp. Os pesquisadores do Departamento de Botânica farão a coleta de espécies vegetais, identificação botânica e confecção de excisas para depósito em herbário. No CPQBA, após o processamento do material vegetal (secagem e moagem), terá início a produção de extratos brutos, por meio da maceração desse material em mistura 1:1 de metano e diclorometano. Após evaporação dos solventes, parte do extrato será enviada para estudo de atividade antiproliferativa no laboratório de ensaios biológicos, outra parte será utilizada em processos de triagem fitoquímica e o restante para eventual processo de purificação. Os testes de atividade serão realizados em cultura de células derivadas de carcinomas humanos, mediante adição de diferentes concentrações do extrato bruto. Ao final do ensaio o número de células sobreviventes será determinado por ensaio colorimétrico pelo método da sulforodamina-B. Os extratos que determinarem inibição na taxa de proliferação celular (atividade antiproliferativa) serão sub-