

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 nitração 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-

metidos a um fracionamento e as frações submetidas a novos testes. As substâncias presentes nas frações ativas serão isoladas por métodos cromatográficos e enviadas para novos ensaios. Aquelas que apresentarem atividade serão identificadas por métodos espectrofotométricos, tais como: ressonância magnética nuclear de carbono-13 e hidrogênio, infravermelho, ultravioleta e massa. Os princípios ativos isolados e identificados serão enviados para estudos complementares no painel de 60 linhagens tumorais humanas do programa de seleção de novas drogas do National Cancer Institute (EUA).

809

### **Estudo etnofarmacológico na Floresta Tropical Atlântica, SP, e triagem farmacológica de espécies nativas com atividade analgésica e antiulcerogênica**

Luiz Claudio Di Stasi

Instituto de Biociências de Botucatu  
Universidade Estadual Paulista (Unesp)  
Processo 1995/09512-4  
Vigência: 1/4/1997 a 31/3/2001

O projeto propõe inicialmente a realização de um levantamento etnofarmacológico na região da Floresta Tropical Atlântica, SP, voltado à preservação da diversidade cultural relacionada à medicina tradicional local e como subsídio para a seleção de espécies medicinais para estudos fitoquímicos e farmacológicos. Em uma segunda etapa, propõe a avaliação das atividades analgésica e antiulcerogênica, determinação da toxicidade (DI50) e do perfil fotoquímico de espécies medicinais nativas, como subsídio para a realização de estudos dirigidos à obtenção de novas substâncias ativas e/ou preparações tradicionais padronizadas. Após a realização das etapas de pesquisa etnofarmacológica, farmacológica e fitoquímica, o projeto propõe atividades de extensão de serviços para a comunidade local.

810

### **Distúrbios do sono em condições dolorosas crônicas**

Suely Steinschreiber Roizenblatt

Escola Paulista de Medicina  
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)  
Processo 1995/09421-9  
Vigência: 1/9/1996 a 31/8/2000

A associação entre fibromialgia e distúrbios do sono já foi estabelecida. O presente estudo visa caracterizar os distúrbios do sono em condições dolorosas crônicas, como as síndromes de amplificação dolorosas difusas e regionais e na artrite reumatoide por meio da polissonografia, da análise espectral do EEG noturno e do mapeamento cere-

bral. Os participantes e seus controles serão submetidos a uma avaliação clínica, questionário sobre o sono, avaliação psicológica, exame físico geral e pesquisa de pontos dolorosos. Serão realizados o polissonograma do sono total e o mapeamento cerebral. A partir dos dados obtidos em condições basais será feita a avaliação da influência de medidas terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas sobre os parâmetros do sono.

811

### **Sinalização celular em melanócitos humanos normais e transformados: hormônios melanotrópicos e radiação ultravioleta**

Alice Reis de Oliveira

Instituto de Biociências  
Universidade de São Paulo (USP)  
Processo 1995/09390-6  
Vigência: 1/2/1997 a 31/12/1998

A mudança de cor em mamíferos depende da proliferação celular e da produção de pigmentos em células especializadas, os melanócitos. As respostas são lentas e mediadas por uma cascata de eventos que regulam a diferenciação e a proliferação dos melanócitos. A célula pigmentar apresenta aspectos de grande interesse como modelo de diferenciação celular. No câncer, incluindo-se melanomas, os mecanismos que controlam o crescimento e a diferenciação celular são desregulados. O entendimento dos processos que causam essas perturbações é de fundamental importância não só para a terapêutica, como para o conhecimento dos mecanismos que embasam a proliferação celular e a expressão fenotípica em células normais. No presente projeto de pesquisa, a proposta é avaliar os processos de diferenciação e proliferação celulares modulados pelos hormônios melanotrópicos  $\alpha$ -MSH, MCH, catecolaminas e melatonina, focalizando algumas vias de sinalização intracelular recrutadas pela ativação hormonal e UV, tanto em melanócitos normais como em linhagens de melanomas humanos. Em resposta a hormônios melanotrópicos associados ou não com radiação UVB, serão avaliados: 1) proliferação e diferenciação, esta evidenciada pela melanogênese, de melanócitos normais e transformados; 2) regulação do ciclo celular, pela análise da expressão e atividade de ciclinas, quinases associadas a ciclinas (CDKs) e inibidores dessas quinases (CKIs, p21, p16 e p27), pRB e p53; 3) padrão de expressão de isoformas de PKC e PKA; 4) padrão de fosforilação de tirosina e serina/treonina de proteínas celulares, com a perspectiva de identificar substratos das vias de transdução de sinais desencadeados por esses hormônios. Serão usadas culturas de melanócitos humanos normais e transformados, tratadas com  $\alpha$ -MSH, MCH, catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e melatonina. O efeito desses hormônios na expressão fenotípica e na proliferação celular será avaliado, respectivamente, por determinação de atividade