

eletroquímica, um estudo imunoistoquímico do teto mesencefálico (TM) será realizado em outro grupo de animais, para que sejam determinadas as estruturas aversivas do TM mais ricas em monoaminas, opioides endógenos e aminoácidos excitatórios, estes dados comparados com aqueles obtidos com os microeletrodos. Isso posto, serão realizadas cirurgias estereotáxicas para a implantação de quimitrodos e de ultramicroeletrodos, para que seja efetuado um estudo das bases neurais e neuroquímicas do comportamento defensivo eliciado por estimulação elétrica e química do teto mesencefálico (substância cinzenta periaquedutal e corpos quadrigêmeos), assim como serão investigados os neurotransmissores envolvidos na analgesia induzida por essas reações defensivas. Para esse determinado propósito, a neuroeletroquímica mostra-se uma técnica inovadora e bastante vantajosa, no sentido de que permite a detecção simultânea de mediadores neurais no preciso momento de um determinado evento fisiológico.

FISIOLOGIA

814 Duplo transplante de microesferas e células-tronco neurais como terapia para doença de Parkinson

Telma Tiemi Schwindt

Instituto de Química

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 2009/50540-6

Vigência: 1/6/2009 a 31/5/2011

As células progenitoras neurais (CPN) parecem ser candidatas ideais para o transplante em um gama de doenças, como a doença de Parkinson (DP). Foi demonstrado que CPN humanas e murinas, quando submetidas a períodos curtos de privação de FGF2 e EGF, aumentam a expressão de FGF2, IGF1 e beta-tubulina III e apresentam um aumento significativo na porcentagem de diferenciação neuronal e diminuição de células indiferenciadas (Nestina+). Esses resultados levaram ao questionamento sobre a capacidade de integração e diferenciação de CPN submetidas à privação de fatores tróficos *in vivo*. O fator de crescimento GDNF foi descrito como agente neuroprotetor em modelos animais para a DP. A administração de IGF1 em modelos animais da DP reduziu significativamente as rotações induzidas por anfetamina nos testes de comportamento e também protegeu os neurônios dopaminérgicos da substância negra. Objetivo: implantar simultaneamente microesferas que secretem GDNF e IGF-1 e CPN no encéfalo de ratos submetidos à lesão com 6-OHDA, utilizados como modelos da DP. Até agora, as microesferas têm sido usadas para substituir minibombas injetoras de fatores de crescimento, além de serem uma boa alternativa para o uso de vetores virais. Este projeto não tem como objetivo a infusão contínua de GDNF e IGF1, e sim a sua liberação

transiente para que as CPN transplantadas possam sobreviver e se diferenciar. Hipótese: espera-se que o GDNF e o IGF-1 sejam capazes de proteger os neurônios dopaminérgicos remanescentes da morte, bem como estimular a proliferação e diferenciação de novos neurônios. Por meio da liberação transiente de GDNF e IGF-1 pelo sistema de microesferas, a modificação microambiental do tecido lesado pode ser controlada por tempo suficiente para que as CPN possam se integrar ao tecido lesado e se diferenciar nos tipos celulares desejados. Espera-se obter sucesso quanto à melhora sintomática, bem como regeneração tecidual.

815 Controle da sensibilidade hepática à insulina no jejum: implicações da UPR (Unfolded Protein Response) na função e sobrevida celular

Gabriel Forato Anhe

Instituto de Biologia

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Processo 2008/57107-3

Vigência: 1/3/ 2009 a 28/2/2013

O *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) é a doença metabólica mais prevalente no mundo. Um aspecto importante do DM2 é a resistência hepática à ação da insulina. Este componente é responsável por uma parcela considerável da hiperglicemia do diabético, uma vez que a supressão da produção hepática de glicose (PHG) induzida pela insulina não se estabelece de maneira eficiente. Estudos recentes têm demonstrado que o distúrbio da homeostasia do retículo endoplasmático (RE) é um fator comum entre os mecanismos celulares que desencadeiam a morte da célula beta pancreática e a resistência à insulina. Esse estresse do RE resulta na ativação de vias celulares que compreendem uma resposta conhecida como Unfolded Protein Response (UPR). O aumento da PHG durante o jejum está relacionado com a ativação da UPR e o consequente aumento da expressão da TRB3, um regulador negativo da atividade da AKT e, portanto, do sinal intracelular da insulina. Apesar desses achados, não se sabe qual a alteração metabólico-hormonal que ocorre durante o jejum e que dispara a UPR no tecido hepático. O presente projeto tem como primeiro objetivo avaliar qual alteração metabólico-hormonal pode ativar a UPR durante o jejum. Além disso, com o auxílio de um vetor que promove a distribuição preferencial de ácidos nucleicos no tecido hepático, serão utilizados diferentes *small-interference*-RNAs para determinar qual vertente da via da UPR está relacionada com a resistência hepática à ação da insulina durante o jejum. Finalmente, será aplicada a metodologia de imunoprecipitação de cromatina para esclarecer quais fatores de transcrição ativados diretamente ou indiretamente pelas vias da UPR modulam a expressão de enzimas envolvidas na gliconeogênese (por exemplo, Pepck e G-6-Pase).