

Eduardo Finger

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Processo 2006/02976-1
Vigência: 1/7/2007 a 30/6/2011

Apesar da infecção pelo *S. mansoni* ser normalmente bem tolerada, por razões pouco compreendidas uma minoria da população evolui de forma grave, com dano hepático importante mediado pela resposta de linfócitos T CD4+ (CD4+) contra os ovos do parasita. Análise desta resposta no modelo murino de esquistossomose mansônica sugere que a dominância desproporcional de um epítipo do antígeno maior do ovo, Sm-p40 (Sm-p40234-246), sobre a resposta dos CD4+s (também chamado de imunodominância restritiva), desempenha um papel importante na patogênese da forma severa da doença. Para avaliar essa proposição e melhor entender a patogênese da forma grave de esquistossomose humana e murina, o projeto visa analisar a existência de uma correlação entre a imunodominância restritiva de Sm-p40, o tipo de resposta T auxiliadora e o desenvolvimento de patologia severa em camundongos e seres humanos.

850

Interação entre HPV e o sistema imunológico em camundongos RAG-/- reconstituídos com células hematopoiéticas selvagens

Ana Paula Lepique

Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer
Processo 2004/00749-2
Vigência: 1/7/2004 a 30/6/2009

O objetivo deste projeto é estudar a interação entre o sistema imunológico de camundongos e papilomavírus. O sistema proposto é a geração de tumor em camundongos imunodeficientes RAG-/- por meio de transplante de célula ou pele de animais HPV16 transgênicos. Porque camundongos RAG-/- não são capazes de rejeitar o transplante poderemos acompanhar a progressão do tumor gerado pelo transplante. Uma vez determinada a cinética da progressão da doença, os animais RAG-/- HPV+ serão transplantados com células de medula óssea de camundongos selvagens. Inicialmente serão estudadas as populações de linfócitos capazes de infiltrar o tumor, e com base nesses dados utilizar populações isoladas de linfócitos ou outras células do sistema imunológico para verificar o efeito destas sobre a progressão do tumor. Nesse sistema, pode-se comparar diferentes populações de células, ou a mesma população de células, porém de camundongos imunizados contra proteínas de HPV ou não imunizados ou ainda de linfócitos estimulados *in vitro*, em relação à migração dessas células para o tumor e efeito sobre a progressão do mesmo. Esse sistema permite ainda transplante de células de sangue periférico huma-

no de pessoas infectadas ou não com HPV. O projeto pretende gerar dados suficientes para facilitar o desenho de protocolos para terapia celular.

851

O papel da fosforilação de histonas durante a diferenciação de linfócitos T auxiliares

Maristela Martins de Camargo

Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2001/02584-2
Vigência: 1/1/2002 a 31/12/2005

A diferenciação de linfócitos T CD4+ auxiliares (Th) em subpopulações Th1 e Th2 é um passo crucial para o desenvolvimento de respostas imunes adequadas e dependem de diversos fatores, entre eles as citocinas presentes no meio ambiente. Uma célula precursora precisa passar por 3-4 ciclos de divisão celular para que a região promotora do gene da IL-4 seja rearranjada de modo adequado à iniciação da transcrição. A fosforilação de histonas H3 é um dos mecanismos pelos quais a cromatina pode ser rearranjada, inibindo ou estimulando a transcrição gênica, mas pouco se conhece sobre a cinética desse evento quando relacionado à diferenciação de linfócitos Th0. A hipótese de trabalho deste projeto é que a presença de citocinas diferenciadoras de Th1 ou 2 no meio ambiente das precursoras Th0 ativa proteínas quinases específicas que translocam para o núcleo e fosforilam histonas H3 de modo diferencial, facilitando o acesso dos fatores de transcrição às regiões promotoras das citocinas específicas. Linfócitos T diferenciados em Th1 e Th2 serão separados em subpopulações de quatro gerações e seus extratos ensaiados para identificação de proteínas que apresentem atividade quinase para histonas H3. Uma vez estabelecida, a combinação de técnicas de imunologia e biologia molecular proposta neste projeto será um instrumento potente no estudo da regulação de diferenciação celular normal e oncogênica, mecanismos de tolerância imunológica e suscetibilidade a infecções.

852

Papel dos leucotrienos e óxido nítrico na produção de quimiocinas e expressão de seus receptores por mastócitos e eosinófilos

Sandra Helena Penha de Oliveira

Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Universidade Estadual Paulista (Unesp)
Processo 2000/08506-0
Vigência: 1/6/2001 a 31/7/2006

Mastócitos e eosinófilos apresentam um importante papel na reação alérgica por suas habilidades de liberar

uma grande variedade de mediadores que podem induzir ou modular o processo inflamatório. Embora mastócitos e eosinófilos possam ser ativados imunologicamente, a ativação por estímulos não imunológicos, tais como leucotrienos e óxido nítrico, além de induzir liberação de mediadores, pode modular a expressão de específicos receptores nessas células, entre os quais receptores de quimiocinas e de leucotrienos. Utilizando técnicas experimentais adquiridas durante o pós-doutoramento, o objetivo do presente estudo será investigar os mecanismos envolvidos na resposta do mastócito e eosinófilo ao leucotrieno e óxido nítrico, respectivamente, assim como a modulação da produção e expressão de quimiocinas e seus receptores. A identificação de novas técnicas terapêuticas utilizando drogas antileucotrienos ou inibidores da produção de NO, assim como antagonistas de receptores de quimiocinas, poderá ser importante no controle ou prevenção das doenças inflamatórias alérgicas, principalmente no que concerne à inflamação pulmonar.

853

Células T Gama-Delta e Alfa-Beta (CD4 e NK1.1) durante a infecção experimental por *Trypanosoma cruzi*

Fabiola Cardillo

Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 1997/06225-0
Vigência: 1/11/1997 a 31/10/2001

O projeto visa a estudos de células T Gama-Delta e Alfa-Beta (CD4, NK1.1) na infecção experimental por *Trypanosoma cruzi*. Deseja-se estudar as interações que possam ocorrer *in vivo* dessas células, principalmente em animais jovens e velhos infectados. Pretende-se analisar a atividade funcional de células NK1.1 e sua participação no controle do número de células T durante a infecção, além de verificar a inflamação nos tecidos.

854

Alérgenos de barata: imunoquímica, biologia molecular e papel na asma

Luísa Karla de Paula Arruda

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 1995/09690-0
Vigência: 1/12/1996 a 31/7/2005

Baratas que infestam domicílios produzem proteínas que são importante causa de reações medidas por IgE e asma. O objetivo deste projeto é estudar a prevalência de alergia a barata entre pacientes com asma em nosso meio; a resposta imune IgE e de células T a alérgenos de barata; e a relação com a exposição a este inseto no domicílio. Alérgenos de *B. germanica* e *P. americana* serão identificados e

purificados usando imunoquímica e clonagem molecular. Alérgenos recombinantes serão utilizados para o estudo detalhado da resposta IgE e de células T. A identificação de potenciais epitopos de células T imunodominantes nesses alérgenos poderá resultar no desenvolvimento de novas formas de imunoterapia para a asma e no melhor entendimento do papel da alergia a barata na patogênese dessa doença.

855

Estudo dos mecanismos regulatórios da reatividade inflamatória aguda da determinação de resistência ou suscetibilidade a infecções, artrite induzida e tumores

Marcelo de Franco

Instituto Butantan
Secretaria de Estado da Saúde
Processo 1995/09377-0
Vigência: 1/8/1996 a 31/12/2000

A regulação poligênica da intensidade da resposta inflamatória foi demonstrada por meio da obtenção de linhagens geneticamente selecionadas para alta (AIRmax) e baixa (AIRmin) reatividade inflamatória aguda. Nesse modelo, foi estimada a participação de 9 a 12 *loci* gênicos independentes, tornando-o extremamente interessante para a pesquisa dos mecanismos inflamatórios e imunes participantes da resistência ou suscetibilidade a infecções, tumores e doenças autoimunes. Desse modo, a investigação da localização desses genes, por meio de análise de polimorfismo de DNA e de suas expressões na resistência às infecções como salmonelose, listeriose e tripanosomiose a carcinomas quimicamente induzidos e à artrite reumatoide induzida pelo colágeno, será o objeto de estudo deste projeto.

856

Expressão dos domínios da Jararhagin, uma metaloproteinase desintegrina do veneno de *B. jararaca*, e seu papel na resposta inflamatória

Ana Maria Moura da Silva

Instituto Butantan
Secretaria de Estado da Saúde
Processo 1995/09282-9
Vigência: 1/8/1996 a 31/10/2000

A ação das toxinas de venenos de serpentes é usualmente relacionada com a sua ligação a importantes alvos fisiológicos dos mamíferos. Consequentemente, essas toxinas são potencialmente perigosas, interferindo em importantes processos como a transmissão neuromuscular e a hemostasia. A soroterapia é o único tratamento para acidentes ofídicos; no entanto, é pouco eficiente para neutralizar a ação local do veneno. O estudo dos mecanismos moleculares envolvidos na toxicidade dos componentes dos venenos torna-se, portanto, importante para o desen-