

Há aumento da expressão de B1R com a progressão para a cirrose, sugerindo papel das cininas na fibrogênese. Transplante hepático é terapia bem aceita para hepatopatias em estágio avançado. A incidência de disfunção primária está relacionada à lesão por isquemia-reperusão (IRI), cujo mecanismo ainda é pouco entendido. A IRI em fígados de rato é caracterizada por dois processos de morte celular: necrose das células endoteliais sinusoidais e apoptose dos hepatócitos. Durante isquemia, há perda do equilíbrio entre mediadores vasoativos causando forte alteração na microcirculação hepática. Na reperfusão, há ativação das células de Kupffer e subsequente síntese de citocinas inflamatórias. O papel dos sistemas cinina e renina-angiotensina neste processo ainda não foram estudados e o objetivo deste projeto é: 1) estudar a RHP a BK, bem como caracterizar a expressão ou não de B1R. Estudaremos também o papel do sistema cinina na IRI em camundongos *knockout* de B1R e B2R das cininas; 2) em relação à angiotensina, verificaremos o papel deste sistema utilizando os inibidores da ECA (captopril) e do receptor AT1 (losartan) no líquido de preservação. Será avaliada a liberação de enzimas (LDH, AST, ALT), depuração do BSP e produção de glicose pelo fígado preservado e reperfundido. A expressão do B1R será avaliada por *Western blotting*. A morte celular será avaliada por análise histológica, fragmentação do DNA, Elisa dosagem enzimática da caspase-3 e Tunel. Espera-se com este projeto entender melhor o processo de IRI e com isso melhorar a qualidade do fígado a ser transplantado e consequente sobrevivência do indivíduo receptor.

### 860 Avaliação bioquímica e genética da angiotensina (1-7) e da enzima conversora de angiotensina 2 e sua eventual associação ao câncer de mama

Silvana Aparecida Alves Correa  
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)  
Campus São Paulo - Vila Clementino  
Processo 2008/54383-0  
Vigência: 1/11/2010 a 31/10/2013

Angiotensina (1-7) [Ang-(1-7)], recentemente considerada um hormônio biologicamente ativo do sistema renina-angiotensina (SRA), possui funções opostas às aquelas atribuídas ao principal componente efetor do SRA, a angiotensina II (Ang II). A Ang (1-7) pode ser formada a partir da Ang II ou diretamente da Ang I [(Ang (1-9))]. Outras vias enzimáticas para geração de Ang (1-7) têm sido descritas, e envolvem um novo homólogo da enzima conversora de angiotensina (ECA), a ECA 2. Essa enzima pode formar Ang (1-7) a partir da Ang II ou menos eficientemente a partir da hidrólise de Ang I que subsequentemente forma Ang (1-7). Este hormônio é um peptídeo endógeno

com propriedades vasodilatadoras e antiproliferativas. Ang (1-7) causa uma significativa redução na proliferação estimulada por soro em algumas linhagens celulares de câncer de pulmão. Estes resultados podem representar um novo tratamento quimioterápico e quimiopreventivo para esse tipo de câncer. Assim, é de interesse estudar esses novos componentes quanto a um possível envolvimento com o câncer de mama, avaliando-se: 1) a ação do hormônio Ang (1-7) em linhagens celulares de câncer de mama, de pulmão e em células ovarianas de *hamster* chinês (CHO) como controles em ensaios de ligação e transdução de sinal; 2) a proliferação celular direta por contagem celular e, indiretamente, por meio de incorporação de BrdU, além de estudos de viabilidade celular, apoptose e análise das fases do ciclo celular após estímulo com os peptídeos; 3) a concentração e a atividade enzimática de ECA-2 e ECA em pacientes com e sem câncer de mama; 4) polimorfismos no gene do receptor de Ang (1-7) (Mas), no da ECA-2 e em outros componentes do SRA em pacientes com câncer de mama em estudos caso-controle; e 5) níveis de expressão dos genes do receptor Mas e da ECA-2 em tecido mamário com câncer.

### 861 Validação de genes relacionados à anidrobiose por meio da interferência por RNA (RNAi)

Tiago Campos Pereira  
Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
Processo 2008/54236-7  
Vigência: 1/5/2009 a 30/4/2013

A água é considerada a matriz da vida, o meio onde ocorrem todas as reações bioquímicas. Nesse sentido, algumas espécies desenvolveram estratégias para superar situações de estresse hídrico. Um exemplo clássico constitui-se de pequenos animais que vivem em poças de água temporárias. A evaporação das mesmas leva à dessecação destes espécimes, que entram em um estado de animação suspensa conhecido como anidrobiose (do grego, vida sem água), restaurando suas atividades após reidratação. O conhecimento das vias moleculares da anidrobiose permitiria a engenharia anidrobiótica: um campo recente que se destina a tornar células/estruturas biológicas tolerantes ao estresse hídrico. A viabilidade preservada na ausência de água traria um imenso avanço na medicina, transplante de órgãos, manutenção de banco de células e tecidos, transporte de vacinas e muitas outras aplicações na área médica. Recentemente o primeiro painel de cDNAs do verme anidrobiótico *Panagrolaimus superbus* foi construído. Este projeto visa identificar, mediante uma avaliação em larga escala por via de RNAi, o envolvimento de cem cDNAs dessa biblioteca. A nucleação dentro da Unicamp de um grupo voltado para pesquisas na área

de anidrobiose ocupa simultaneamente nichos científicos importantes nessa instituição. Primeiramente porque há poucos grupos: brasileiros que trabalham com anidrobiose (nenhum na Unicamp). Adicionalmente, duas novas espécies-modelo (*P. superbus* e *C. elegans*) serão introduzidas na instituição.

**862 Sinalizadores de lesão nas pneumonias intersticiais fibrosantes: impacto funcional e prognóstico**

Edwin Roger Parra Cuentas  
Faculdade de Medicina  
Universidade de São Paulo (USP)  
Processo 2008/53022-3  
Vigência: 1/11/2008 a 31/10/2012

O desbalanço nos mecanismos de sínteses e reabsorção das proteínas da matriz extracelular (MEC) como causa da excessiva deposição descontrolada de fibras de colágeno e de outros componentes da MEC chama a atenção, sendo um ponto crucial nos processos de fibrose pulmonar de doenças como a fibrose pulmonar idiopática (IPF) e a esclerose sistêmica progressiva (SSc). As mudanças arquiteturais severas são o resultado desse desbalanço, levando ao aumento da espessura das paredes alveolares, perda das unidades alvéolo-capilar e insuficiência respiratória, característica desse tipo de doenças. As características estruturais e funcionais dos diferentes componentes da arquitetura pulmonar como epitélio, endotélio e MEC têm sido arduamente estudadas e foram descritas por vários autores previamente. Em contraste, entender e descobrir a causa ou causas que desencadeiam todas essas mudanças morfológicas estruturais de reparo e remodelamento pulmonar ainda são pouco conhecidas e apresentam um grande desafio. Obter informação sobre o papel que cumprem essas estruturas na ativação da fibrogênese por via ultraestrutural e molecular se faz imprescindível para entender melhor o processo de fibrose pulmonar. Para isso, é fundamental entender melhor o papel que cumprem os processos de apoptose epitelial e endotelial e a angiogênese no processo de fibrose, entender melhor os possíveis mecanismos de lesão vascular e os componentes da MEC que possam interferir nos processos de sínteses e reabsorção das fibras de colágeno, em especial do colágeno V, que é amplamente estudado por sua participação em processos de rejeição e remodelamento pulmonar. Por esses motivos, o objetivo de nosso projeto é entender o processo de apoptose no remodelamento e reparo do parênquima pulmonar e sua correlação com marcadores profibróticos; avaliar a ativação de proteínas endoteliais e sua correlação com mudanças vasculares e vaso-linfáticas e finalmente estudar os processos de ativação e desativação de proteínas pró e antifibróticas nas mudanças do colágeno tipo V tanto na IPF, SSc e em modelo experimental de IPF.

**863 Determinação de marcadores séricos e do líquido associados a alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central no lúpus eritematoso sistêmico**

Simone Appenzeller  
Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
Processo 2008/02917-0  
Vigência: 1/4/2009 a 31/3/2013

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica caracterizada por períodos de atividade e remissão. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é frequente, mas muitas vezes se observa uma dissociação entre a clínica e os achados em neuroimagem. Nos exames de sangue e de líquido de pacientes com LES podemos medir marcadores de inflamação, anticorpos e proteínas que aumentam com a atividade da doença e a morte de neurônios. Os anticorpos, juntamente com os marcadores de inflamação, podem variar de acordo com a evolução da doença, aumentando quando há atividade e diminuindo com inatividade.

**864 Estudo da reconstituição hematopoética em camundongos irradiados após infusão de células-tronco imaturas da polpa de dente humano**

Carlos Magno da Costa Maranduba  
Instituto Butantan  
Secretaria de Estado da Saúde  
Processo 2007/59667-3  
Vigência: 1/12/2008 a 30/11/2010

A maioria das células do sistema hematopoético são células maduras (diferenciadas), têm um restrito período de vida e precisam ser substituídas a partir de seus progenitores. O sistema hematopoético é derivado de células-tronco hematopoéticas e estas têm capacidade de proliferação e diferenciação, dando origem a todas as linhagens mieloide e linfoide. De uma maneira geral, as células-tronco apresentam a capacidade de autorrenovação e são capazes de enxertar órgãos receptores por longo período após o transplante. A ampla utilização do transplante de células hematopoéticas no tratamento das doenças hematológicas, onco-hematológicas e imunológicas é resultante de mais de um século de pesquisas e as células hematopoéticas podem ser obtidas a partir da própria medula óssea, a partir do sangue periférico ou de um cordão umbilical. Estudos com camundongos NOD/Scid têm mostrado que o modelo de xenotransplante pode ser eficiente para avaliar o potencial de transplante de células-tronco hematopoéticas isoladas da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical. Em razão dos dados obtidos durante o desenvolvimento do projeto de