

Draulio Barros de Araújo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2005/03225-7
Vigência: 1/4/2006 a 31/3/2010

Atualmente, técnicas de neuroimagens funcionais, como a imagem funcional por ressonância magnética, *functional magnetic resonance imaging* (fMRI), têm contribuído muito para o melhor entendimento de algumas doenças cerebrais. Tendo em vista que as funções de resposta hemodinâmica, que acompanham a atividade neuronal em um exame de fMRI, não são bem conhecidas, uma primeira etapa deste projeto passa pela necessidade do desenvolvimento de estratégias de análise das séries temporais geradas nesses exames, uma vez todos os métodos usuais exigem um modelo de resposta hemodinâmica padrão. Para tanto, um método desenvolvido previamente será adaptado. Ainda, pretende-se estender esse método tornando-o capaz de extrair atributos específicos das funções de resposta hemodinâmicas. Uma vez desenvolvidos, pretende-se aplicá-los a dois problemas específicos: estenose carotídea e epilepsia. O estudo dos mecanismos fisiopatogênicos da estenose carotídea reveste-se de grande relevância por seu impacto na prática clínica diária, assim como pelas suas possíveis repercussões populacionais. Um déficit de vasorregulação cerebral é um parâmetro bem estabelecido na determinação do compromisso hemodinâmico de pacientes com doenças cerebrovasculares obstrutivas. Desse modo, pretende-se aplicar essas análises na avaliação da vasorreatividade e reserva vascular cerebral em pacientes com estenose carotídea severa ou oclusão carotídea unilateral e correlacionar essas alterações com a existência de padrões colaterais, a serem avaliados por angiorressonância e *doppler* transcraniano. Por fim, nos últimos tempos surgiu a possibilidade de se fazer a aquisição combinada de eletroencefalografia (EEG) e fMRI. Esse método tem um apelo grande pela sua aplicação a pacientes com epilepsia de difícil controle. Contudo, mais uma vez, dado ao entendimento escasso dos padrões de resposta hemodinâmica que acompanham um evento epileptogênico, é interessante que novas ferramentas de análise sejam implementadas e testadas nesses sinais. Desse modo, um último objetivo deste projeto é implementar a técnica de aquisição simultânea de EEG-fMRI em pacientes com epilepsia de difícil controle, bem como estabelecer estratégias eficientes de processamento dessas séries temporais, que resultem em uma localização mais precisa das fontes epileptiformes.

877

Caracterização de lipoproteínas humanas nativas e modificadas por meio de suas propriedades ópticas não lineares na escala de tempo de MS**Sérgio Leonardo Gomez**

Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2005/01723-0
Vigência: 1/12/2005 a 31/12/2007

A aterosclerose é uma enfermidade inflamatória do sistema cardiovascular de ampla incidência na população e, portanto, um sério problema de saúde pública. Sua importância socioeconômica levou a um aumento na pesquisa para determinar as suas causas e possíveis tratamentos. Morfológicamente, ela é caracterizada pelo depósito de colesterol nas paredes das artérias. Desses estudos, se infere que um importante fator de risco para a manifestação da enfermidade é uma alta concentração de LDL oxidada na circulação sanguínea. Diversos estudos químicos e cromatográficos foram realizados para determinar a quantidade e composição da LDL nativa e suas versões modificadas, porém não foram reportados estudos de suas propriedades ópticas. Neste projeto propõe-se um estudo sistemático das lipoproteínas (LDL nativa, LDL oxidada, HDL etc.) e suas frações, inicialmente por meio da técnica de varredura Z, com o objetivo de contribuir para a compreensão dos mecanismos básicos da oxidação da LDL, podendo dar origem a métodos de diagnóstico e técnicas ambulatoriais, que deverão ser devidamente patenteados.

878

Uso dos modelos de toxicidade renal e transplante cardíaco para a avaliação da nova droga FTY720**Valquíria Bueno**

Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Processo 2004/14727-0
Vigência: 1/7/2005 a 30/6/2009

O transplante é a melhor terapia de substituição para órgãos com insuficiência terminal, e, com a introdução da ciclosporina (CsA) como parte da terapia imunossupressora na década de 1980, foi possível realizar um número cada vez maior de transplantes, obtendo-se também aumento da sobrevida do enxerto e melhor qualidade de vida do paciente. Contudo, o uso continuado da CsA fica limitado pelo seu efeito colateral mais importante, que é a nefrotoxicidade. O desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras visando à associação a baixas doses de CsA tem sido o alvo de atenção de vários pesquisadores. O FTY720 é um novo composto que apresenta características imunomoduladoras, não se liga à calcineurina e não impede a proliferação de linfócitos ou a produção de citocinas por tais células. FTY720 age redirecionando os linfócitos para linfonodos e placa de Peyer impedindo assim sua migração para sítios inflamatórios. Até o momento, muito pouco se sabe sobre os mecanismos

de ação do FTY720 sobre o sistema imune e os possíveis efeitos colaterais da droga. Assim, é fundamental o desenvolvimento de modelos experimentais que investiguem a possibilidade de associação do FTY720 a CsA e o efeito dessa combinação no processo de rejeição, na fisiologia e histologia renal, e nas células mesangiais e de musculatura lisa vascular. Pretende-se avaliar o FTY720 no modelo de transplante cardíaco experimental como agente imunossupressor isolado ou em associação com CsA.

879 O efeito do cape e apigenina, compostos da própolis, no mecanismo molecular da resistência à insulina

Rosângela Maria Neves Bezerra
Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2004/13981-0
Vigência: 1/11/2005 a 31/10/2009

Nos últimos anos a obesidade e o diabetes tipo 2 vêm sendo considerados como doenças com um componente inflamatório. A insulina tem um potente e rápido efeito anti-inflamatório, reduzindo a produção de espécies oxigênio-reativas (ROS) e a expressão da NAD(P)H-oxidase, inibindo a atividade da NF- κ B intranuclear, aumentando a expressão I- κ B e diminuindo os níveis de proteínas envolvidas na resposta inflamatória. Agentes inflamatórios como TNF, ácidos graxos livres, entre outros, alteram a propagação do sinal insulínico e induzem a resistência à insulina. Muitas atividades biológicas e farmacológicas foram atribuídas à própolis e seus compostos fenólicos, tais como: atividade antioxidante, antitumoral, antibactericida e anti-inflamatória. Dentre os vários componentes da própolis, o Cape e apigenina têm sido reportados como potentes agentes anti-inflamatórios. Este estudo tem como objetivo estudar os efeitos do Cape e da apigenina nos mecanismos moleculares da resistência à insulina associada a alterações na ativação de proteínas envolvidas na resposta inflamatória em camundongos db/db, modelo experimental de obesidade e resistência à insulina.

880 Membrana amniótica homogênea como curativo biológico em lesões hepáticas cruentas em ratos tratados com bloqueador de canais de cálcio (verapamil): estudos histomorfológicos e bioquímicos

Monica Fernandes Gomes
Faculdade de Odontologia de São José dos Campos
Universidade Estadual Paulista (Unesp)
Processo 2004/08656-3
Vigência: 1/12/2004 a 30/11/2008

Os efeitos da membrana amniótica (MA) como curativo biológico em tecidos moles, assim como a ação do verapamil em lesões hepáticas, induzidas por calor e hipóxia ou por drogas hepatotóxica, já estão bem documentados, contudo o uso da MA em associação com o verapamil sobre o processo de reparação do tecido hepático são desconhecidos, o que despertou o interesse neste estudo. Propõe-se estudar, neste trabalho, os efeitos da membrana amniótica homogênea como curativo biológico, no processo temporal da reparação tecidual em lesões hepáticas cruentas de ratos tratados com o bloqueador dos canais de cálcio (verapamil), mediante análises histomorfológica e histomorfométrica do tecido hepático e imunoistoquímica das células em atividade proliferativa para a obtenção do índice mitótico. Paralelamente, será analisada a evolução funcional do fígado em regeneração, por meio da avaliação da concentração de proteínas totais (PT) e da atividade enzimática da aspartato e da alanina aminotransferases (AST e ALT), fosfatase alcalina (ALP) e γ -glutamilttransferase (GGT), no tecido hepático e no sangue. Serão utilizados 96 ratos Wistar com 60-70 dias de idade divididos aleatoriamente em quatro grupos de 24 ratos: 1) grupo LH-ratos submetidos à lesão hepática; 2) grupo LH+MA-ratos submetidos à lesão hepática e curativo de MAH; 3) grupo LH+V-ratos submetidos à lesão hepática e tratados com verapamil; 4) grupo LH+V+MAH-ratos submetidos à lesão hepática, tratados com verapamil e curativo com MAH. O verapamil (24 mg/rato/dia) será administrado por 14 dias antes da indução da lesão hepática e após, até o sacrifício dos ratos. Os anestésicos serão ketamina (10 mg/kg) e xilaxina (4 mg/kg). Após 10, 20, 30 e 40 dias da lesão hepática, serão coletadas amostras biológicas de fígado e sangue, para estudo histológico e bioquímico.

881 Papel da via IRS/PI3-quinase/AKT/mTOR no desenvolvimento tumoral

José Barreto Campello Carvalheira
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Processo 2004/06064-1
Vigência: 1/9/2004 a 31/8/2008

Embora a rede de sinalização intracelular seja altamente complexa e redundante, existem obstáculos a essas vias, isto é, existem proteínas onde o sinal converge, e, se bloqueado, isso pode impedir diversos processos celulares ao mesmo tempo, correspondendo às diversas capacidades da célula cancerosa, como autossuficiência de fatores de crescimento, defeito de apoptose, insensibilidade a sinais que inibam o crescimento e metástase. Proteínas adaptadoras, isto é, que se ligam a múltiplos elementos de uma cascata de sinalização e coordenam a sinalização celular, bem como quinases intracelulares, po-