

regulam negativamente a expressão do gene da pro-opiomelanocortina (Pomc). Estudos *in vitro* da região promotora do gene da Pomc responsável pelos nGREGs, em ratos, demonstraram que mutações localizadas nessa área resultaram em falência da supressão da transcrição desse gene pelos glicocorticoides. Na doença de Cushing, a alça do *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está rompido e a secreção de ACTH é originariamente resistente à retroalimentação negativa exercida pelos glicocorticoides. Portanto, um possível mecanismo para o fenômeno de resistência aos efeitos do glicocorticoide na doença de Cushing poderia ser um defeito estrutural no receptor intracelular do glicocorticoide. O presente projeto propõe o estudo da estrutura e da função do gene do hGR em tumores hipofisários produtores de ACTH, com o intuito de melhor entender os mecanismos de resistência ao glicocorticoide e à patogênese da doença de Cushing. Para tal, DNA será extraído de sangue periférico e de tumores de pacientes com doença de Cushing, amplificado por PCR e analisados por meio de sequenciamento direto, para defeitos no gene do receptor do glicocorticoide humano. A atividade de um possível mutante será testada *in vitro* em um ensaio de transfecção e cotransfecção. A determinação da afinidade de ligação do receptor normal e do receptor mutado à dexametasona será estudada por meio de ensaios de ligação ao receptor (*binding assays*). Finalmente, usando *Western blot* estudaremos a expressão das proteínas normal e mutada.

903

Estudo de alterações do funcionamento cerebral regional em distúrbios neuropsiquiátricos utilizando tomografia computadorizada por emissão de fótons (Spet)

Geraldo Busatto Filho
Faculdade de Medicina
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 1995/09446-1
Vigência: 1/11/1996 a 31/10/2000

Dois estudos são propostos usando a técnica de fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) por Spet na investigação das anormalidades do funcionamento cerebral. No primeiro estudo, alterações de rCBF serão investigadas em 30 pacientes esquizofrênicos resistentes a tratamento, comparados a 30 voluntários normais. No segundo estudo, alterações do rCBF durante uma tarefa de memória serão investigadas em 15 pacientes com doença de Alzheimer comparados a 15 voluntários normais. Estes estudos têm o objetivo de solidificar as bases de um “núcleo de neuroimagem funcional” que o candidato no momento organiza na FMUSP e ampliar o potencial do uso dessas técnicas em nosso meio.

904

Prevalência dos subtipos genéticos do HIV-1 em São Paulo – Brasil

Ricardo Sobhie Diaz
Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Processo 1995/09440-3
Vigência: 1/9/1996 a 31/8/1999

Até o momento, a família do HIV-1 consiste de pelo menos 9 subtipos (genótipos) pertencentes ao chamado grupo M, designados subtipos A até I. O subtipo B é o isolado mais frequentemente encontrado nas Américas e Europa. O Brasil apresenta a coprevalência dos subtipos B e F e, mais recentemente, foi descrita também a presença do subtipo C. Trata-se de determinar a prevalência geral dos subtipos do HIV-1 de acordo com os grupos de riscos para o HIV-1 em pacientes de São Paulo; estimar a mudança na proporção dos subtipos do HIV-1 ao longo do tempo nesta população e sua associação com modos de transmissão, estágio da doença, curso clínico, etc.; e gerar hipóteses para estudos subsequentes. Serão analisados 150 indivíduos divididos em 3 grupos; o grupo 1 com infecção estimada a 5 anos, grupo 2 com infecção entre 2 e 5 anos e grupo 3 com infecção ocorrida a menos de 2 anos. O DNA será extraído e amplificado pelo *nested-PCR*. O produto da amplificação será analisado pelo ‘*heteroduplex mobility analysis*’ (HMA) e as amostras que não do subtipo B ou divergentes pelo HMA serão sequenciadas. A análise dos dados será basicamente descritiva e as comparações dos subtipos, entre os grupos estratificados, feita usando o teste exato de Fisher e Qui-quadrado.

905

Processamento de informação e representação de conhecimento clínico

Márcio Biczyc do Amaral
Faculdade de Medicina
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 1995/09275-2
Vigência: 1/4/1997 a 31/5/1999

Este projeto trata de tópicos relacionados à padronização e estruturação da informação médica no contexto da informatização do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). O objetivo do projeto é desenvolver, em 24 meses, um sistema que permita a entrada estruturada e o armazenamento padronizado da informação clínica em um protótipo de prontuário eletrônico, em que a estruturação da informática médica esteja interligada com a organização de conhecimento clínico.

906

Estudo clínico-patológico e experimental da epilepsia do lobo temporal

João Pereira Leite

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 1995/09248-5

Vigência: 1/10/1996 a 31/12/1999

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais frequente de crises de difícil controle e cirurgicamente tratáveis. O perfil característico geralmente consiste em algum tipo de injúria inicial no cérebro durante a infância, seguido de um período latente, antes do início das crises parciais complexas. A esclerose hipocampal é a doença mais frequentemente encontrada em espécimes removidos cirurgicamente de pacientes com ELT. Essa lesão compreende um padrão de perda neuronal que é relativamente específico e que não é reproduzido em outras enfermidades. Vários estudos têm indicado que as áreas de esclerose hipocampal estão associadas à formação anômala de colaterais axônicas das fibras musgosas (FMs) excitatórias e a neossinaptogênese do sistema gabaérgico inibitório, particularmente na região da *fascia dentata* (FD). Esses dados levam à hipótese de que esses circuitos axonais reorganizados são os substratos anômicos responsáveis pela iniciação de crises hipocampais e poderiam explicar por que uma área relativamente pobre em neurônios pode ser capaz de gerar crises. Vários modelos animais reproduzem, de uma forma ou de outra, diversos aspectos da ELT e têm contribuído para o entendimento dos mecanismos envolvidos na epileptogênese. Dentre eles, modelos de *status epilepticus* induzidos por drogas ou pela estimulação mantida da formação hipocampal são particularmente interessantes, pois também apresentam um quadro de injúria inicial, seguido por um período silencioso e pelo aparecimento de crises límbicas espontâneas. O aparecimento das crises está geralmente associado à ocorrência de alterações na reorganização sináptica, semelhante àquelas observadas no tecido humano. Para que a FD se torne funcionalmente hiperexcitável, espera-se que haja alterações na quantidade e tipo de receptores excitatórios (glutamato) e inibitórios (gaba) na área de rearranjo axonal. O objetivo deste estudo consiste em avaliar, no hipocampo de pacientes epiléticos submetidos à lobectomia temporal, as alterações neuropatológicas relativas à densidade neuronal, ao rearranjo de axônios excitatórios e inibitórios e à alteração na distribuição dos receptores, e correlacioná-las com os achados clínicos, eletrencefalográficos e de neuroimagem obtidos dessa população de pacientes. Para a análise desse tecido, serão utilizadas a coloração pelo método de Timm e imunistoquímica para vários substratos antigênicos de proteínas expressas em terminais axônicos, bem como de receptores de membrana. Serão utilizadas as mesmas técnicas histológicas para estudar as alterações no hipocampo de modelos animais e também correlacionar os achados neuropatológicos com os dados eletrencefalográficos e comportamentais.

907

Alterações moleculares das glicoproteínas plaquetárias nas trombotopias hereditárias

Valder Roberval Arruda

Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Processo 1995/09112-6

Vigência: 1/9/1996 a 31/8/2000

O projeto objetiva a caracterização molecular nas doenças hemorrágicas hereditárias resultantes de alterações nas glicoproteínas plaquetárias utilizando as técnicas de biologia molecular PCR, SSCP, sequenciamento do DNA. Esses dados serão a base para os estudos de expressão gênica a partir do isolamento do material genético mutante e transferência para culturas de células e análise da expressão proteica. A utilização dos métodos de biologia molecular permitirá determinar a frequência dos aloantígenos plaquetários em distintas populações brasileiras com o intuito do reconhecimento da púrpura trombocitopênica autoimune neonatal (PTAN), possibilitando o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

MICROBIOLOGIA

908

Modulação do sistema imune por antígenos de parede celular e exoantígenos de *Histoplasma capsulatum* e *Pseudallescheria boydii*

Márcia Ribeiro Pinto da Silva

Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 2008/56707-7

Vigência: 1/5/2009 a 30/4/2012

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* é um fungo termodimórfico que se apresenta na forma filamentosa à temperatura ambiente (25 °C) e na forma de levedura a 37 °C. *H. capsulatum* prevalece nas Américas, principalmente no sudoeste dos EUA e em regiões específicas da América Latina. A histoplasmose pode se apresentar como um quadro clínico leve até formas graves e disseminadas. Apesar do uso de antifúngicos de amplo espectro, a taxa de mortalidade da histoplasmose ainda é alta. A incidência de micoses sistêmicas vem aumentando progressivamente e está associada ao aparecimento de isolados resistentes aos atuais antifúngicos, assim como de micoses oportunistas que afetam principalmente os indivíduos imunossuprimidos. Em decorrência desse fato, o fungo de importância clínica *Pseudallescheria boydii* atualmente se encontra incluído na classificação de fungos emergentes. A parede celular fúngica apresenta na sua porção mais externa moléculas