

Centro de Ciências Naturais e Humanas
 Universidade Federal do ABC (UFABC)
 Processo 2008/10175-4
 Vigência: 1/2/2010 a 31/1/2014

O remodelamento do tecido cardíaco ocorre primariamente como uma resposta adaptativa do coração a um aumento na demanda, o que em muitos casos culmina com o processo conhecido como hipertrofia cardíaca. O coração é um órgão-alvo de ação de vários sistemas, como, por exemplo, os sistemas hormonais, neurais e fatores hemodinâmicos que diretamente e indiretamente modulam o trofismo desse órgão. Além dessas ações amplamente descritas na literatura, sabe-se que o tecido cardíaco é alvo também de ações promovidas pelo sistema imunológico e que algumas doenças cardiovasculares (DCV) são antecedidas por quadros inflamatórios sistêmicos ou até mesmo locais, contribuindo diretamente para o remodelamento e/ou alterações do trofismo desse órgão. A lesão renal, seja aguda ou crônica, é uma ocorrência altamente complexa e ainda não totalmente compreendida, porém é considerada uma doença inflamatória, destacando contribuições da lesão endotelial, infiltração leucocitária e geração de mediadores inflamatórios pelas células tubulares renais, as quais, dependendo do grau, podem atingir outros órgãos como, por exemplo, pulmões, fígado e coração. Em relação ao tecido cardíaco, ainda não são conhecidos os efeitos dessa resposta inflamatória sistêmica no coração. Neste trabalho, formula-se uma hipótese de que o quadro inflamatório sistêmico secundário à lesão renal aguda possa exercer efeitos negativos sobre trofismo cardíaco, capazes de induzir alteração do crescimento celular e consequente fibrose tecidual, via modulação por citocinas pró-inflamatórias. Diante do exposto, o objetivo inicial é avaliar o perfil inflamatório no tecido cardíaco de camundongos submetidos à lesão renal aguda por isquemia e reperfusão. Espera-se obter resultados inovadores que possam ser futuramente traduzidos para benefício dos pacientes.

926

Estudo hodológico, neuroquímico e comportamental das aferências ao primeiro núcleo do circuito neural do reflexo auditivo de sobressalto: núcleo da raiz coclear

José de Anchieta de Castro e Horta Júnior
 Instituto de Biociências - Campus de Botucatu
 Universidade Estadual Paulista (Unesp)
 Processo 2008/02771-6
 Vigência: 1/12/2009 a 30/11/2013

Os neurônios da raiz coclear são os primeiros neurônios do sistema nervoso central a receber a informação

auditiva proveniente da cóclea e conectam-se com centros de integração sensoriomotora do tronco encefálico, especialmente com o núcleo reticular caudal da ponte. Funcionalmente, os neurônios da raiz coclear estão envolvidos no circuito elementar do reflexo auditivo de sobressalto juntamente com as células ganglionares do órgão de Corti, o núcleo reticular caudal da ponte e os motoneurônios da medula espinal. O reflexo auditivo de sobressalto apresenta uma série de modulações como a habituação, a sensibilização, a inibição por estímulo prévio e a potenciação por um estímulo adverso. As alterações na reação reflexa de sobressalto em suas diferentes modulações possuem valor diagnóstico na clínica médica de enfermidades neurodegenerativas e psiquiátricas como Parkinson e esquizofrenia. As modulações do reflexo auditivo de sobressalto ocorrem mediante a influência de diversos núcleos sobre os componentes do circuito elementar desse reflexo. O núcleo menos estudado do circuito neural do reflexo auditivo de sobressalto é o núcleo da raiz coclear. O padrão de conectividade eferente dos neurônios da raiz coclear é bem conhecido, porém pouco se conhece sobre as origens de suas aferências e a identidade neuroquímica das mesmas. Estudos prévios demonstraram que o soma e os dendritos dos neurônios da raiz coclear estão cobertos por botões sinápticos de quatro tipos sugerindo que existam diversas origens para esses terminais axônicos, com características neuroquímicas próprias. O conhecimento das aferências aos neurônios da raiz coclear será relevante para compreender qual o papel do núcleo da raiz coclear nas modulações do reflexo auditivo de sobressalto. Pretende-se estudar quais são as origens das aferências aos neurônios da raiz coclear com técnicas de mapeamento de vias nervosas, reconhecer a identidade neuroquímica dessas aferências mediante técnicas de imunistoquímica e avaliar as alterações comportamentais do reflexo auditivo de sobressalto após a lesão seletiva de determinadas fontes de aferências.

927

Efeitos do uso simultâneo da 3,4-metilenodioxianfetamina (MDMA ou *ecstasy*) com álcool e cafeína sobre a neurogênese, proliferação e sobrevivência celular no giro dentado do hipocampo de ratos

Luiz Fernando Takase
 Instituto de Ciências Biomédicas
 Universidade de São Paulo (USP)
 Processo 2007/52445-5
 Vigência: 1/4/2008 a 31/3/2012

O consumo simultâneo do MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina ou *ecstasy*) com o álcool e a cafeína é um problema grave com consequências permanentes e perigosas, especialmente entre a população jovem, principal usuária dessas substâncias. O consumo do MDMA

e álcool em humanos tem sido associado com problemas cognitivos e depressão. Apesar de a interação do MDMA com o álcool ainda não estar completamente esclarecida, sua combinação com caféina aumentou o índice de fatalidades nos grupos experimentais e potencializou a ação neurotóxica da droga sobre terminais serotoninérgicos de ratos. Esses problemas cognitivos podem estar diretamente ligados à inibição da neurogênese provocada por essas substâncias no hipocampo, estrutura do SNC envolvida em importantes processos cognitivos, como aprendizado, memória e humor. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar os efeitos agudos e crônicos do uso simultâneo do MDMA com álcool e caféina sobre a neurogênese no giro denteado do hipocampo de ratos. Também será avaliada se a administração de 8-OH-DPAT, um agonista de receptores 5-HT_{1A}, pode reverter a diminuição na neurogênese produzida pela administração dessas substâncias. O estudo proposto tem importantes correlações clínicas, pois a interação dessas drogas pode potencializar a inibição da neurogênese agravando os problemas cognitivos e comportamentais observados nos usuários dessas drogas.

928

Patogênese da síndrome mielodisplásica: a via de sinalização PL3KT/AKT é responsável pela progressão da doença e constitui um potencial alvo terapêutico?

Daniella Márcia Bahia Kerbauy

Escola Paulista de Medicina

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Processo 2007/54226-9

Vigência: 1/12/2007 a 30/11/2011

A progressão para leucemia mielóide aguda e as citopenias periféricas são as principais causas de morte em pacientes com síndrome mielodisplásica. A fisiopatologia da doença e os mecanismos responsáveis pela sua progressão para LMA ainda não estão bem definidos. Mecanismos antiapoptóticos têm sido descritos como participantes no evento da progressão da doença, como o fator de transcrição NF- κ B e genes-alvo, antiapoptóticos, como FLLP e IAPs. O mecanismo responsável pela ativação constitutiva de NF- κ B na SMD não está definido. Estudos recentes têm sugerido que a via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K)/Akt está envolvida na ativação, via P-Akt, de NF- κ B em células leucêmicas. NF- κ B por sua vez é responsável pelo controle negativo de PTEN, fosfatase responsável pela degradação de P-Akt. Assim, a hipótese é de que essas duas vias de sinalização estejam interligadas e um mecanismo de *feedback* positivo seja o responsável por suas ativações, com papel fundamental na progressão da doença, constituindo alvos potenciais para abordagem terapêutica. Propõe-se: 1) avaliar o *status* de P-Akt por meio de cito-

metria de fluxo em subpopulação de células CD34+ de pacientes com SMD; 2) avaliar o papel funcional da via PI3K/Akt na indução de apoptose e inibição da via NF- κ B; 3) avaliar *in vivo* o papel funcional da via PI3K/Akt no enxerto de células derivadas de pacientes com SMD em camundongos imunodeficientes.

929

Estudo das funções dos genes da família Frodo/Dapper na embriogênese dos vertebrados

Lúcia Elvira Álvares

Instituto de Biologia

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Processo 2006/05892-3

Vigência: 1/4/2008 a 31/3/2012

Os genes da família Frodo/Dapper (Dpr) codificam proteínas adaptadoras, capazes de ligar-se fisicamente a diferentes proteínas. Ensaio funcionais realizados em embriões do peixe-zebra e do anfíbio *Xenopus* revelaram que os Dpr atuam na especificação do eixo corporal e do tecido neural, nos movimentos morfogênicos, no desenvolvimento do olho e na cardiogênese. A conservação filogenética de diferentes domínios das proteínas Dpr sugere uma conservação dos papéis que essas moléculas desempenham no desenvolvimento dos vertebrados. Contudo, experimentos de hibridação *in situ* revelaram sítios adicionais de expressão Dpr em embriões de galinha e camundongo, em comparação àqueles descritos para o peixe e o anfíbio. Esse fato sugere que essas moléculas desempenhem outras funções na embriogênese de vertebrados amniotos, além das descritas para os embriões de organismos anamniotos. Para testar essa hipótese, este projeto de pesquisa propõe-se a caracterizar novas funções dos genes Dpr, utilizando o embrião de galinha como modelo experimental. Isso será feito por meio de ensaios de ganho e perda de função por eletroporação de embriões *in ovo*, no contexto: 1) dos somitos, estruturas embrionárias precursoras da musculatura esquelética do corpo dos vertebrados, bem como de tecido ósseo e tendões; 2) do mesoderma esplâncnico, a partir do qual se originam coração, grandes vasos sanguíneos e diversos tecidos do trato digestivo e respiratório do embrião; 3) dos primórdios dos membros, que geram os membros anteriores e posteriores dos tetrápodes. Este trabalho permitirá a caracterização de papéis ainda não descritos dos genes Dpr no desenvolvimento dos vertebrados, bem como gerará subsídios para a identificação de possíveis malformações humanas associadas com a expressão errônea dessas moléculas na embriogênese.

930

Efeito da proteína anti-inflamatória anexina 1 na fibrose pulmonar induzida pela bleomicina