

**Amilcar Sabino Damazo**

Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas  
de São José do Rio Preto  
Universidade Estadual Paulista (Unesp)  
Processo 2005/56855-8  
Vigência: 1/4/2006 a 31/10/2008

Inflamação e reparação tecidual são respostas esteotípicas do organismo frente aos processos de injúria e de lesão. A falha nessas respostas pode levar a formações patológicas, resultando na inflamação crônica, um dos processos responsáveis pelo desenvolvimento de doenças fibróticas humanas. A fibrose pulmonar idiopática, uma desordem pulmonar crônica, é caracterizada pelo desenvolvimento da inflamação alveolar, proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno. Para o estudo dos processos fisiopatológicos dessa doença e de novas terapias, o modelo de injúria pulmonar induzido pela bleomicina tem sido utilizado. Nesse modelo, a fibrose pulmonar é resultante da ação sinérgica das células inflamatórias e da produção de mediadores pró-inflamatórios e indutores do crescimento celular. Atualmente, o tratamento mais utilizado na fibrose pulmonar é o uso de glicocorticoides. Em humanos, o uso dessa droga é limitado devido aos efeitos colaterais, além de ser eficaz em apenas 70% dos casos. Apesar disso, os glicocorticoides ainda são amplamente utilizados como drogas anti-inflamatórias devido à sua modulação na inflamação, incluindo a supressão de genes pró-inflamatórios e indução de genes anti-inflamatórios, tais como a proteína anexina 1. Esta proteína inibe a produção de mediadores pró-inflamatórios e a migração leucocitária, além de induzir efeitos pró-apoptóticos. Dessa forma, o papel da anexina 1 indica uma importante correlação farmacológica na inflamação crônica, possibilitando o desenvolvimento de drogas que mimetizem a ação desse mediador anti-inflamatório endógeno. O presente trabalho propõe o estudo da anexina 1 no modelo de fibrose pulmonar *in vivo*, utilizando animais experimentais com fenótipo selvagem e *knockout* para anexina 1 e *in vitro*, as células humanas (fibroblastos, neutrófilos, macrófagos e mastócitos), investigando a importância dessa proteína na migração leucocitária, no acúmulo de colágeno, na ativação da apoptose de miofibroblastos, na expressão de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas e na cascata de sinalização da proteína quinase. A partir desses dados pretende-se avaliar o uso da proteína anexina 1 como uma droga anti-inflamatória e imunossupressora, propondo uma terapia mais eficaz e com menos efeitos colaterais para as patologias humanas de inflamação crônica.

Universidade de São Paulo (USP)  
Processo 2002/03194-6  
Vigência: 1/10/2003 a 31/3/2007

A embriogênese, ou desenvolvimento, pode ser definida como um processo em que uma célula totipotente gera múltiplas células diferenciadas. Durante o desenvolvimento, a célula perde progressivamente a sua multipotencialidade e é eventualmente restrita a um destino único. Muitos dos processos envolvidos na restrição do destino celular durante a embriogênese também participam da manutenção do organismo adulto. Um dos exemplos mais marcantes de diferenciação e restrição do destino celular ocorre durante a formação do sistema nervoso. O sistema nervoso deriva do ectoderma, que também origina o epitélio. Mecanismos indutivos claramente estão presentes na decisão do precursor ectodérmico comum em formar epitélio ou tecido nervoso. A identificação dos fatores de indução envolvidos nesse processo decisivo é de grande interesse para a compreensão da embriogênese como um fenômeno biológico e das alterações desse fenômeno que resultam em neuropatias congênitas e câncer neurais. Embora vários indutores de tecido nervoso já tenham sido identificados e caracterizados, a decisão final de se iniciar a diferenciação nervosa é o resultado de uma complexa interação entre vários fatores intra e extracelulares, e está longe de ser completamente elucidada. Além disso, o estudo do fenômeno de diferenciação neuronal é complicado pelas variedades de interações moleculares que ocorrem em áreas diferentes do sistema nervoso durante o desenvolvimento. A crista neural, com seu padrão de migração particular, é um exemplo da dinâmica entre o ambiente e a definição do destino celular no tecido nervoso. O termo crista neural define uma população de células que se originam na fronteira entre o ectoderma neural e não neural. Uma propriedade particular das células da crista é a sua capacidade migratória. Uma vez definida a identidade da célula da crista, esta sofre uma delaminação do seu local de origem e migra pelo embrião, terminando em várias localizações no organismo onde dão origem a vários tipos celulares com funções distintas. Neste projeto, pretende-se estabelecer duas linhas básicas de pesquisa com enfoque na neurogênese de vertebrados: 1) identificação de moléculas e mecanismos envolvidos na migração da crista neural por meio da caracterização de clones previamente obtidos de um ensaio de DNA *microarray*; 2) clonagem de genes com potencial atividade neuromoduladora por meio de um ensaio funcional realizado em embriões do anfíbio *Xenopus laevis*.

931

**Embriologia molecular do sistema nervoso de vertebrados**

Chao Yun Irene Yan  
Instituto de Ciências Biomédicas

932

**Estudo das conexões do núcleo pré-mamilar ventral responsivas a leptina circulante: relação entre o estado nutricional e o comportamento reprodutivo**