

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 estereotípicas 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.

931

Embriologia molecular do sistema nervoso de vertebrados

Chao Yun Irene Yan

Instituto de Ciências Biomédicas

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*.

932

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

Carol Fuzeti Elias

Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 1999/03490-0
Vigência: 1/8/1999 a 30/9/2003

O comportamento reprodutivo está diretamente relacionado ao estado nutricional do indivíduo. Os mecanismos pelos quais o estado nutricional atua como fator permissivo para o comportamento reprodutivo não são conhecidos. Leptin é um hormônio secretado pelo tecido adiposo branco. A ausência de leptin ou seu receptor induzem à obesidade mórbida, diabetes, infertilidade e diversas disfunções neuroendócrinas. Os receptores de leptin são encontrados em vários núcleos do hipotálamo, incluindo o núcleo pré-mamilar ventral (PMV). O PMV, por sua vez, projeta-se para áreas relacionadas ao eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Este projeto visa determinar as conexões do PMV responsivas a leptin, tendo em vista sua possível função de informar centros reprodutivos do estado nutricional do indivíduo.

NUTRIÇÃO

933

Regulação da proteína TUB em núcleos hipotalâmicos: efeitos da leptina, insulina, jejum, idade e dieta hiperlipídica

Patrícia de Oliveira Prada

Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Processo 2008/55674-8
Vigência: 1/5/2009 a 30/4/2011

O estudo de proteínas ligadas ao desenvolvimento de obesidade é de extrema relevância atual. Mutação do gene *tubby* resulta em camundongos (*tubby*) que desenvolvem obesidade na vida adulta com resistência à insulina e progressiva degeneração da córnea e retina. Estudos recentes têm apontado o gene *tubby* como novo candidato para alteração de peso corpóreo também em seres humanos. No entanto, a regulação fisiológica e fisiopatológica da proteína tub não foi ainda investigada. A tub é predominantemente expressa no hipotálamo juntamente com o receptor de leptina e de insulina. Assim, será investigada em camundongos-controles a regulação da tub por dois importantes hormônios anorexigênicos: insulina e leptina *in vivo*. De forma complementar, o efeito do jejum e da realimentação, e o efeito da dieta hiperlipídica na regulação da tub serão também investigados. Como a obesidade nos camundongos se desenvolve após os seis meses, será estudado o efeito da idade (camundongos com 2, 4, 6 e 12 m) na regulação dessa proteína. Como foi descrito que a mutação da proteína tub causa degeneração progressiva da

retina secundária à apoptose, fazendo-se uma analogia em relação ao hipotálamo, pode-se conjecturar que a obesidade observada em camundongos *tubby* possa ser decorrente, pelo menos em parte, de apoptose localizada em núcleos hipotalâmicos responsáveis pelo controle da homeostase energética e que esta perda seja tempo-dependente. Assim, será avaliado o aparecimento de apoptose em núcleos hipotalâmicos em animais *tubby* em diferentes idades. Adicionalmente, serão investigados em núcleos hipotalâmicos de animais *tubby* o efeito da insulina e da leptina sobre a ingestão alimentar, sinalização desses hormônios, expressão de neuropeptídeos e atividade da AMPK.

ODONTOLOGIA

934

Estudo da função das peroxirredoxinas I e IV em células de mieloma múltiplo: avaliação de seu potencial como alvos terapêuticos

Ana Paula Dias Demasi

Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic
Processo 2009/52200-8
Vigência: 1/12/2009 a 30/11/2013

Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia sanguínea incurável que ocorre na medula óssea, caracterizada pela expansão clonal de plasmócitos, em geral acompanhada por produção persistente de um único tipo de imunoglobulina. Esta produção sobrecarrega a maquinaria de processamento do retículo endoplasmático, gerando acúmulo de proteínas malformadas e aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS). Sistemas celulares de defesa específicos para estas formas de estresse têm sido explorados como alvos terapêuticos para o MM. Peroxirredoxina (Prx) I é altamente expressa em células de MM. Esta proteína pertence a uma família de enzimas abundantes, coletivamente chamadas de Prxs, que podem atuar na eliminação de ROS ou ainda como chaperonas moleculares. Prx I, localizada no citoplasma, é a isoforma mais abundante, enquanto que Prx IV distribui-se no retículo endoplasmático. Pretendemos avaliar a participação das Prxs I e IV na proteção das células de MM contra diferentes tipos de estresse, estudando: a) sua expressão em plasmócitos isolados de pacientes acometidos pela doença e possível correlação com fatores prognósticos; b) seu estado de oligomerização; c) efeito do silenciamento dos seus genes em parâmetros relacionados à viabilidade celular, homeostase redox, estresse do retículo endoplasmático, produção e secreção de imunoglobulinas; d) efeito, nestes mesmos parâmetros, do silenciamento dos seus genes associado à exposição a drogas que estimulem estresse oxidativo ou a inibidores de proteassoma. Este projeto contribuirá para melhor compreensão dos mecanismos