

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 proteossoma. Este projeto contribuirá para melhor compreensão dos mecanismos

de defesa das células de MM e para a identificação de possíveis alvos terapêuticos.

935

Avaliação da atividade de collagenases na degradação da dentina humana tratada por procedimentos restauradores adesivos

Marcela Rocha de Oliveira Carrilho

Faculdade de Odontologia
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2007/54618-4
Vigência: 1/6/2008 a 31/5/2012

O objetivo deste projeto é realizar experimentos que permitam compreender alguns dos fatores determinantes da degradação das restaurações adesivas e, como consequência, sugerir condutas clínicas que possam prevenir tal ocorrência. Em estudo *in vivo* recentemente concluído, observamos que a queda da resistência mecânica de restaurações adesivas realizadas em indivíduos adultos e mantidas em função oral por 14 meses foi acompanhada pela marcada alteração das características morfológicas da interface adesiva, revelando uma desintegração significativa do colágeno contido na camada híbrida (Carrilho *et al.*, 2007). Apesar dessas alterações físico-morfológicas, o exame clínico e a análise ultraestrutural daquelas restaurações não revelaram nenhum sinal de infiltração ou ação de microrganismos, como bactérias ou fungos. A originalidade e a relevância do presente projeto residem na proposição de experimentos que visam testar a hipótese de que a degradação das fibrilas de colágeno da dentina, expostas pelos procedimentos adesivos, pode ocorrer em função de um mecanismo proteolítico endógeno, liderado pela atividade de metaloproteinases.

936

Interações de *Prevotella intermedia* com células epiteliais gengivais

Paulo Henrique Rodrigues

Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2008/11199-4
Vigência: 1/7/2009 a 30/6/2011

P. intermedia, um bacilo anaeróbio gram-negativo, tem sido associado com múltiplas doenças orais, especialmente com diferentes formas de doenças periodontais. Células epiteliais constituem a principal barreira física no sulco gengival e atuam também como sensores para o sistema imune/inflamatório do hospedeiro. Assim, as interações entre *P. intermedia* e células epiteliais desempenham um papel importante no delicado equilíbrio parasita-hospedeiro, resultando tanto em estado de saúde gengival, como o estabelecimento/progressão de doenças

periodontais. Conforme já demonstrado previamente pelo grupo da professora Progulsk-Fox, com quem trabalhei por muitos anos, cepas de *P. intermedia* invadem células KB com diferentes graus de eficiência, e acreditamos que, nesse processo, a fimbria C esteja altamente envolvida. No entanto, os mecanismos moleculares específicos, como o papel e a significância da fimbria do tipo C de *P. intermedia* na patogênese periodontal, não podem ser mais bem elucidados pela falta de sistemas genéticos descritos para *P. intermedia*. Assim, o primeiro objetivo deste projeto é estabelecer um sistema genético para *P. intermedia* e empregá-lo para construir uma linhagem mutante deficiente na produção de fimbria C (fimC-). Este mutante será então empregado para iniciar a caracterização dos efetores específicos de *P. intermedia* envolvidos nos processos de aderência/invasão de células epiteliais da gengiva humana, bem como os efeitos destes na resposta inflamatória e na viabilidade celular. Ensaios de adesão/invasão, inibição competitiva, apoptose e de produção de citocinas em células epiteliais desafiadas tanto por *P. intermedia* como pelo mutante fimC- são apresentados neste projeto. O objetivo final do presente projeto é proporcionar informações adicionais sobre a interação entre *P. intermedia* e células epiteliais da mucosa oral.

937

Carcinogênese bucal quimicamente induzida pela 4-nitroquinolina 1-óxido em ratos: possíveis biomarcadores envolvidos em sua patogênese

Daniel Araki Ribeiro

Escola Paulista de Medicina - Campus Baixada Santista
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Processo 2007/01228-4
Vigência: 1/2/2008 a 31/1/2012

Enquanto tem sido claramente demonstrado o papel da genômica funcional na tumorigênese, o comportamento biológico de alguns oncogenes, padrão de invasividade, cinética do sistema de reparo de DNA e conteúdo genômico durante a progressão do câncer oral não estão totalmente estabelecidos. Assim, este projeto objetiva investigar o papel de alguns oncogenes, controle da proliferação celular, cinética de reparo de DNA e conteúdo genômico na carcinogênese bucal experimental em ratos. Para isso, serão utilizados 30 ratos Wistar, que serão tratados com o agente cancerígeno 4NQO (4-nitroquinolina-1-óxido) em bebedouro na dose de 50 ppm, e sacrificados em quatro, 12 e 20 semanas pós-tratamento. Um total de 30 animais será utilizado como controle negativo. A partir daí serão avaliadas mutações nos genes H-ras e K-ras e expressão das proteínas p21RAS, ki-67 e alfa-SMA, pela imunistoquímica, e conteúdo genômico global e eficácia do sistema