

A febre maculosa é uma doença severa ocasionada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*. Diversos casos da doença são relatados anualmente em vários países do continente americano, incluindo o Brasil, onde as taxas de letalidade chegam a 40%. *R. rickettsii* é transmitida por espécies de carrapatos dos gêneros *Dermacentor*, *Rhipicephalus* e *Amblyomma*, sendo que no Brasil, a transmissão é dada usualmente por *A. cajennense* e *A. aureolatum*. Embora *R. rickettsii* possa permanecer por várias gerações no vetor mediante a perpetuação transestadial e a transmissão transovariana, diversos estudos têm demonstrado que apenas uma pequena parcela (inferior a 1,5%) de carrapatos de áreas endêmicas encontra-se infectada por *R. rickettsii*. É possível que a baixa prevalência da bactéria nas populações de carrapatos seja decorrente de sua patogenicidade para o vetor, uma vez que carrapatos infectados apresentam menores taxas de sobrevivência e de reprodução. Dessa maneira, a caracterização molecular das interações entre os carrapatos *A. aureolatum* torna-se fundamental, podendo gerar informações para o esclarecimento dos mecanismos de virulência de *R. rickettsii* para carrapatos, assim como para a manutenção da bactéria no ciclo enzoótico. Alguns dados disponíveis na literatura sugerem que *R. rickettsii* é mais virulenta para ninfas do que para larvas de carrapatos e que a alimentação sanguínea é importante para a reativação da virulência dessa bactéria em carrapatos. No entanto, os mecanismos moleculares envolvidos nestes processos permanecem desconhecidos. Assim, estudos sobre a expressão de genes do carrapato vetor infectado pela bactéria *R. rickettsii*, podem fornecer informações importantes para a elucidação dos mecanismos de interação entre a bactéria e o seu vetor/reservatório natural. Com base nos dados acima mencionados, o presente projeto tem como objetivos avaliar, pela primeira vez, a expressão gênica do carrapato-vetor *A. aureolatum*, nos estágios de ovo, larva e ninfa, quando infectado pela bactéria *R. rickettsii*, comparado ao grupo-controle, e o posterior silenciamento de alguns destes genes pela técnica de RNAi. Este estudo é complementar a outro estudo do nosso grupo de pesquisa, que avaliará a expressão gênica de *R. rickettsii* quando infectando carrapatos da espécie *A. aureolatum* (FAPESP Processo 08/53570-0). Em conjunto, os resultados destes projetos deverão servir de subsídios para uma melhor compreensão das interações entre o vetor e o agente etiológico da febre maculosa no Brasil, podendo ainda levar à identificação de potenciais alvos para o desenvolvimento de vacinas para o controle desta doença.

946

Análise da resposta imune contra antígenos de superfície de eritrócitos humanos infectados por *Plasmodium spp.*: ênfase no aprimoramento de vacinas e no desenvolvimento de anticorpos

Fabio Trindade Maranhão Costa

Instituto de Biologia

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Processo 2004/00638-6

Vigência: 1/7/2004 a 30/6/2009

A adesão de PFEI, eritrócitos infectados por *P. falciparum*, a condroitina-sulfato-A (CSA) na placenta por via do domínio DBL-3 acarreta numa síndrome denominada malária gestacional. A comprovação do envolvimento da CSA na adesão de PFEI *in vitro* e *in vivo*, a clonagem do ligante DBL-3 e a expressão recombinante DBL-3 em células de inseto permitiram o desenvolvimento de anticorpos monoclonais (AcM) capazes de inibir *in vitro* a aderência PFEI à CSA, e de reconhecer especificamente PFEI de diferentes regiões geográficas (pan-reatividade). Além disso, macacos imunizados com esse recombinante apresentam anticorpos pan-reativos e inibidores da adesão de PFEI à CSA *in vitro*. No entanto, o baixo título de anticorpos induzidos e a ausência de um modelo de infecção experimental de baixo custo e de fácil manipulação tornam difícil a análise dessas proteínas para o aumento da magnitude da resposta imune induzida. Esses fatores justificam a implementação de um modelo de sequestração de PFEI em camundongos e a utilização de adjuvantes e recombinantes mais imunogênicos. Desenvolveu-se uma técnica baseada na tolerização de camundongos recém-nascidos, gerando AcM bloqueadores da invasão e capazes de reconhecer antígenos na superfície de PFEI. Dessa maneira, a geração de AcM contra *P. vivax* utilizando essa técnica seria uma forma para analisar expressão e identificar antígenos de superfície de PvEI ainda pouco estudados.

947

Diversidade alélica, recombinação intragênica e reconhecimento imune da proteína da superfície de merozoítos-2 (MSP-2) de *Plasmodium falciparum*

Marcelo Urbano Ferreira

Faculdade de Medicina de Rio Preto

Processo 1998/14587-1

Vigência: 1/4/1999 a 31/3/2002

Este projeto objetiva, em primeiro lugar, examinar padrões de diversidade alélica e de recombinação no gene que codifica a MSP-2, um dos principais antígenos candidatos à vacina contra estágios assexuados sanguíneos de *Plasmodium falciparum*, em isolados de três regiões com diferentes níveis de endemicidade de malária: Amazônia brasileira, Sudeste Asiático e África Ocidental. Com este objetivo, serão empregados métodos de tipagem molecular e de sequenciamento direto de fragmentos de DNA amplificados por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR). Em segundo lugar, objetiva-se avaliar o potencial impacto

da heterogeneidade de sequência sobre o reconhecimento imune desse antígeno, por meio da expressão de diferentes variantes alélicas da MSP-2 como proteínas recombinantes.

948 **Caracterização estrutural de glicoconjugados glicosilfosfatidilinositol (GPI)-ancorados imunologicamente ativos de *Trypanosoma cruzi***

Igor Correia de Almeida

Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 1998/10495-5

Vigência: 1/3/1999 a 30/9/2004

O *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, apresenta como principais componentes de sua membrana plasmática glicoconjugados contendo âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Estas moléculas desempenham um papel relevante na resposta imune da doença de Chagas. O presente projeto tem como objetivo principal a caracterização estrutural dos glicoconjugados GPI-ancorados das formas amastigotas e tripomastigotas do *T. cruzi*, que apresentem atividade imunológica na indução das respostas celular e humoral específicas. Pretendemos, finalmente, identificar e caracterizar os receptores para essas moléculas em macrófagos.

949 **Mecanismos envolvidos no recrutamento de eosinófilos e sua participação no desenvolvimento da hiper-reatividade brônquica**

Lúcia Helena Faccioli

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 1995/09691-6

Vigência: 1/6/1997 a 31/8/2001

Eosinófilos são granulócitos que se apresentam aumentados em algumas parasitoses, micoses e viroses. Muito pouco se conhece a respeito dos mediadores e citocinas que participam do recrutamento dos eosinófilos nessas doenças. Essas células se locomovem em resposta à diferentes estímulos, como LTB₄, C5a, PAF, IL-8. No entanto, até o presente, o papel biológico dos diferentes mediadores, *in vivo*, ainda é controverso. Frequentemente, a migração dos eosinófilos para os tecidos ocorre independentemente de outros leucócitos, sugerindo a existência de um mecanismo específico. Além da liberação de mediadores eosinofílicos, outro possível mecanismo que pode estar envolvido é a expressão seletiva, nos eosinófilos, de moléculas de adesão, como a VLA-4. A associação entre eosinofilia e infestação por helmintos é há muito conhecida. Algumas observações, como maior incidência de asma brônquica em áreas de parasitoses endêmicas e me-

lhora de alguns quadros asmáticos após tratamento com anti-helmínticos, sugerem uma predisposição de indivíduos parasitados a desenvolverem asma. Asma brônquica e eosinofilia também estão presentes em outros processos inflamatórios, como algumas micoses e viroses, que acometem as vias aéreas superiores. Também nessas doenças, pouco se conhece sobre os mecanismos envolvidos na eosinofilia, e a participação dos eosinófilos na gênese da hiper-reatividade brônquica. Alguns pesquisadores demonstraram a ocorrência de bronquite eosinofílica crônica sem hiper-reatividade brônquica e, outros, hiperreatividade sem a presença de eosinófilos. Embora outros fatores possam ser relevantes, a intensidade de ativação dos eosinófilos presentes nas vias aéreas parece ser de grande importância para a hiper-reatividade brônquica. Nesse caso, os eosinófilos ativados estariam liberando o conteúdo de seus grânulos citoplasmáticos, os quais lesariam as células da árvore brônquica, possibilitando a exposição de estruturas da mucosa e de terminações nervosas locais, favorecendo a hiper-reatividade. Outro aspecto importante a ser esclarecido é a origem celular dos diferentes fatores quimiotáticos para os eosinófilos. Entre outras células, sabe-se que os macrófagos, principalmente os alveolares, liberam fatores quimiotáticos, que podem estar envolvidos no recrutamento de eosinófilos nas reações inflamatórias pulmonares. Assim, para maior compreensão dos mecanismos envolvidos na eosinofilia e o papel dos eosinófilos na hiper-reatividade brônquica, é de fundamental importância o conhecimento dos mediadores e citocinas que participam do recrutamento dos eosinófilos, as células liberadoras dessas substâncias, as moléculas de adesão que participam da migração dessas células. Além da consolidação do grupo de pesquisa sobre eosinófilos, os objetivos do presente projeto são estudar os mecanismos envolvidos na eosinofilia induzida por parasitas, fungos e vírus e analisar os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hiper-reatividade brônquica.

SAÚDE COLETIVA

950 **Peso ao nascer e doenças cardiovasculares: caracterização da inter-relação entre os fatores de risco e genéticos com a identificação dos mecanismos de *imprinting* genômico**

Maria do Carmo Pinho Franco

Escola Paulista de Medicina

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Processo 2007/58044-2

Vigência: 1/8/2008 a 31/7/2012

Atualmente, os efeitos deletérios promovidos pelo baixo peso no nascimento têm sido colocados em evidência