

timas décadas, grandes esforços foram realizados para caracterizar cada um dos sistemas sensoriais de mamíferos (visual, auditivo, olfativo, somatossensorial etc.) do ponto de vista molecular. No entanto, ainda muito pouco é conhecido sobre como tais sistemas são integrados de forma multimodal no encéfalo para que os comportamentos e mudanças endócrinas apropriados sejam gerados. Este tópico tem grande interesse médico, já que inúmeras condições patológicas humanas são resultado de disfunções na integração de informações sensoriais pelo cérebro. Este projeto utilizará o sistema olfativo como modelo para estudar as propriedades integrativas sensoriais do sistema nervoso de mamíferos, utilizando um novo paradigma biológico, em que comportamentos inatos são gerados em camundongos na presença de odores de outras espécies por meio da convergência de dois sistemas sensoriais. Estudará a lógica molecular e celular da percepção dos estímulos olfativos por meio da identificação na interface sensorial dos tipos celulares neuronais e dos receptores envolvidos nesse processo. Dará também os primeiros passos para o estudo da interpretação de tais informações sensoriais no cérebro, por meio da caracterização das vias neurais envolvidas e da descrição de como dois sistemas sensoriais convergem para a geração de um comportamento específico. Em conjunto, esses dados auxiliarão no entendimento de como o cérebro traduz informações sensoriais em mudanças comportamentais, possibilitando avanços no estudo e tratamento de disfunções na integração sensorial em doenças humanas, como estresse pós-traumático (PTSD), esquizofrenia e vários tipos de fobias.

104 **Sistemas de liberação micro/nanoestruturados para herbicidas triazínicos visando aplicações agrícolas**

Leonardo Fernandes Fraceto
Universidade Estadual Paulista (Unesp)
Campus Experimental de Sorocaba
Processo 2009/00294-9
Vigência: 1/6/2009 a 31/5/2013

Os defensivos agrícolas representam, mundialmente, alguns dos materiais mais encontrados em corpos hídricos superficiais e subterrâneos, devido ao seu amplo uso em áreas agrícolas e urbanas. Trata-se de uma variedade de moléculas com distintas propriedades que lhes atribuem diferentes graus de persistência ambiental, mobilidade e potencial tóxico. Embora possuam uma importante função na produtividade agrícola por meio de minimização da atuação de pragas, seu uso indiscriminado pode levar a problemas relacionados à saúde ambiental, pois alguns agroquímicos apresentam atividade carcinogênica, mutagênica e teratogênica e/ou

efeitos no sistema endócrino de organismos não alvos, incluindo o ser humano. Dessa forma, é importante o aprimoramento/desenvolvimento de sistemas de liberação controlada para essas substâncias no ambiente, visando ao aumento de sua eficiência, minimização de impactos ambientais e garantia do desenvolvimento sustentável. Dentre as novas tecnologias em estudo para o desenvolvimento de sistemas de liberação, as micro e nanopartículas poliméricas aparecem como potenciais alternativas para o agronegócio. Os sistemas micro/nanoestruturados poliméricos agem como compartimentos transportadores de substâncias bioativas e têm a capacidade de alterar as propriedades físico-químicas das substâncias incorporadas. Para herbicidas, esses sistemas podem levar às seguintes vantagens: a) redução na quantidade de substância química necessária para o controle de pragas; b) diminuição no risco de contaminação ambiental; c) redução na quantidade de energia gasta, em função da redução do número de aplicações necessárias comparadas às formulações convencionais; d) aumento na segurança das pessoas responsáveis pela aplicação do produto no campo. Assim, neste projeto pretende-se desenvolver micro e nanopartículas, obtidas a partir de polímeros biodegradáveis, como sistema de liberação de herbicidas triazínicos utilizados em culturas de arroz, milho, soja e cana-de-açúcar. A escolha dos polímeros biodegradáveis se deve à sua baixa toxicidade, boa biocompatibilidade e cinética de biodegradação, que leva à adequada liberação do herbicida a ser incorporado. Os herbicidas da classe dos triazínicos escolhidos para ser incorporados nas micro/nanopartículas foram: ametrina, atrazina, simazina e trietazina, devido à sua grande utilização mundial no controle de pragas. A potencialidade deste projeto no desenvolvimento de novas formulações para herbicidas reside na dimensão do mercado de herbicidas no Brasil e no mundo.

105 **Papel de GTPASES da família RHO e de tirosinafosfatases duais no reparo de danos no DNA**

Fábio Luís Forti
Instituto de Química
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2008/58264-5
Vigência: 1/8/2009 a 31/7/2013

Nos últimos cinco anos, descrevemos mecanismos moleculares antiproliferativos de ACTH, AVP e FGF2 em células tumorais de camundongo transformadas com o oncogene ras mostrando uma dependência direta da atividade da GTPase RhoA com um efeito pró-senescência disparado por estes agentes. Recentemente, levantamos dados mostrando que a tirosinafosfatase dual DUSP3/VHR é altamente expressa ao longo do ciclo celular de

células tumorais humanas e apresenta funções nucleares desconhecidas em focos de reparo de DNA induzidos por radiação ionizante. Após irradiação das células com raios gama e luz UVC detectamos a co-localização de VHR com pH2AX, pATF2, pJNK e com Mre11, integrante do complexo MRN de reparo de DNA. O paralelismo destes dados (alguns já publicados) e seu cruzamento com a literatura atual nos leva a este projeto, que propõe respostas para as seguintes hipóteses: 1) que VHR e as GTPases RhoA/Rac1/Cdc42 estão envolvidos na manutenção da instabilidade genômica promovida por agentes genotóxicos (radiação) causadores de senescência ou apoptose; 2) que existem mecanismos moleculares precisos e pouco conhecidos, envolvendo física e quimicamente essas enzimas, após lesão celular causada pela radiação, para que haja o acionamento de maquinarias de reparo do DNA. Esta investigação será conduzida em duas linhagens celulares humanas transformadas (HeLa e MeWo) submetidas a radiações ionizantes gama e UVC e a abordagem experimental incluirá técnicas de microscopia de fluorescência, bioquímica, proteômica, bioinformática, biologia molecular e celular. Pretende-se, assim, mostrar que citoesqueleto e tirosinafosfatases também são componentes da complexa rede funcional por trás da difícil manutenção genômica.

106

Geração de biblioteca para conversão enzimática de biomassa a partir de metagenoma do solo

Fabio Marcio Squina

Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS)
Associação Brasileira de Tecnologia de Luz Síncrotron (ABTLuS)
Ministério da Ciência e Tecnologia
Processo 2008/58037-9
Vigência: 1/5/2009 a 30/4/2013

A mudança gradual do petróleo para recursos de biomassa renováveis é geralmente vista como uma importante contribuição para o desenvolvimento de uma sociedade industrial sustentável e o manejo eficaz de emissões de gases de efeito estufa. Materiais lignocelulósicos são fontes abundantes e baratas de energia armazenada na biosfera. Assim, a conversão de biomassa em açúcares como matéria-prima avançou para a linha de frente da indústria de biocombustíveis. No entanto, a sacarificação de biomassa vegetal é um processo complexo e demorado, principalmente em razão da recalcitrância inerente e da heterogeneidade complexa dos polímeros que formam as paredes das células vegetais. A biomassa lignocelulósica precisa passar por uma etapa de pré-tratamento intensivo, após a qual enzimas são usadas para quebrar a biomassa polissacarídica em açúcar simples adequado para a fermentação e a produção de etanol. Visando a exploração

total dos polissacarídeos da parede da célula vegetal como uma fonte de energia ambientalmente renovável, um extenso repertório de enzimas hidrolíticas desempenharia importante papel para a produção de biocombustíveis. O objetivo desta proposta é a geração de um *kit* de ferramentas de enzimas lignocelulósicas com uma ampla gama de aplicações biotecnológicas, incluindo seu uso como atores para o desenvolvimento de estratégias para a produção de etanol de segunda geração. A prospecção dessas enzimas será feita a partir do metagenoma do solo, que contempla uma estratégia pioneira para a prospecção de enzimas de conversão de biomassa a partir de microrganismos não convencionalmente cultiváveis. Adicionalmente, este estudo pode contribuir intensivamente para o desenvolvimento do campo da bioenergia ao melhorar técnicas para a rápida detecção de hidrólise usando eletroforese capilar e implementando a expressão de genes heterólogos em fungos filamentosos.

107

Identificação de novos marcadores moleculares da retina angiogênica e desenho racional de novos agentes terapêuticos para doenças oculares com um componente vascular

Ricardo José Giordano

Instituto de Química
Universidade de São Paulo (USP)
Processo 2008/54806-8
Vigência: 1/11/2008 a 31/5/2010

Apesar do ceticismo inicial e quase unânime da comunidade científica com relação à ideia apresentada por Judah Folkman, de que terapias antiangiogênicas se tornariam uma forma efetiva para o tratamento do câncer, hoje este conceito é amplamente aceito e forma a base não apenas para a terapia de tumores, mas também de um número cada vez maior de doenças não neoplásicas, às quais Folkman cunhou como “doenças dependentes de angiogênese”. Atualmente, terapias antiangiogênicas dirigidas contra o fator molecular central desse processo, o VEGF, são úteis, mas não ideais, devido aos efeitos colaterais e sua eficácia relativa. Este projeto propõe-se a desenvolver uma nova geração de agentes antiangiogênicos, utilizando metodologia que dominamos e que já rendeu agentes inibidores desse processo. Os objetivos do projeto são: 1) descobrir e desenvolver novos compostos peptidomiméticos, tendo como alvo VEGF e seus receptores; 2) descobrir novos alvos terapêuticos para doenças da retina com um componente angiogênico; e 3) desenvolver novos agentes para o controle terapêutico de doenças da retina com um componente angiogênico. Esses novos agentes seriam seletivos para vasos patológicos, inibindo seu crescimento ou destruindo-os, sem afetar os vasos sanguíneos normais. O objetivo maior