

em preparação). A análise usando *tissue array* mostrou que esta proteína apresenta-se superexpressa em cerca de 80% dos tumores, o que lhe confere um papel oncogênico. Pretende-se estudar também outras proteínas já selecionadas no PD no Brasil (Processo FAPESP 02/09388-7). Durante o PD no exterior foram utilizadas diversas metodologias de estudo (RNA de interferência, *short hairpin* RNA, superexpressão de proteína em linhagens celulares, Western blotting, FACS *analysis*, *tissue arrays*) para estudar o papel da proteína SET na tumorigênese de cabeça e pescoço. Quando fizemos o *knockdown* dessa proteína em linhagens tumorais HNSCC, as células morreram. Isso coloca a proteína como um potencial alvo terapêutico ou um auxiliar nas terapias existentes. Entretanto, para a aplicação desta proteína como alvo terapêutico, mais estudos funcionais serão necessários. Sendo assim, propõe-se neste projeto a continuidade do estudo funcional da oncoproteína SET e também a investigação da participação na tumorigênese de outros marcadores já selecionados. Este projeto contará com a colaboração do dr. J. Silvio Gutkind (NIH) na continuidade dos estudos funcionais da SET.

### 121 Estudo de variações bioquímicas em tilápias, como biomarcadores de contaminação ambiental

Eduardo Alves de Almeida  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas  
de São José do Rio Preto  
Universidade Estadual Paulista (Unesp)  
Processo 2006/03873-1  
Vigência: 1/2/2007 a 31/1/2011

Animais expostos a contaminantes ambientais podem apresentar uma produção exacerbada das espécies reativas de oxigênio (EROs) devido a um aumento da atividade dos sistemas de biotransformação de xenobióticos, ou devido ao envolvimento dos contaminantes em reações ciclo-redox. Caso não sejam inativadas por sistemas de defesa antioxidante, essas EROs podem oxidar as biomoléculas levando o organismo a uma situação denominada de estresse oxidativo. Dessa forma, a avaliação de sistemas bioquímicos relacionados ao estresse oxidativo tem sido recomendada em programas de biomonitoramento ambiental, como biomarcadores de contaminação. Outros sistemas, como a inibição de diferentes esterases por pesticidas, ou a indução de metalotioneínas (MTs) após exposição a metais pesados, são também comumente utilizados como biomarcadores de contaminação ambiental. Neste projeto, pretende-se estudar uma série de respostas bioquímicas relacionadas ao estresse oxidativo, assim como níveis de MTs e inibição de esterases, em diferentes tecidos de duas espécies de peixes, com hábitos distintos: uma tipicamente nec-

tônica (tilápia, *Oreochromis niloticus*) e outra de fundo (cascudo marrom, *Pterygoplichthys anisitsi*), após exposição a diferentes classes de contaminantes em separado ou combinados. Com isso, pretende-se obter parâmetros que possam indicar a sensibilidade dos sistemas analisados como potenciais biomarcadores de contaminação ambiental em futuros programas de biomonitoramento aquático no Brasil, utilizando essas espécies de peixe como organismos sentinelas. Pretende-se também estudar possíveis diferenças entre as respostas bioquímicas de peixes jovens e adultos.

### 122 Planejamento racional de candidatos a fármacos anticancerosos

Carlos Henrique Tomich de Paula da Silva  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo (USP)  
Processo 2005/58174-8  
Vigência: 1/10/2006 a 30/4/2009

O Projeto Genoma Humano do Câncer (PGHC), financiado pela FAPESP e pelo Instituto Ludwig de Pesquisa Sobre o Câncer, buscou identificar os genes expressos nos tipos de câncer mais comuns no Brasil. Uma das iniciativas mais recentes e estimuladas pelo Projeto Genoma Humano do Câncer é o projeto Genoma Clínico, o qual visa desenvolver novas formas de diagnóstico e tratamento do câncer a partir do estudo de genes expressos. Suas metas incluem a análise da expressão gênica em neoplasias humanas e a identificação de marcadores relacionados com as fases iniciais da transformação maligna, bem como de marcadores de prognóstico que aumentam as chances de previsão da evolução do tumor. A informação estrutural dos marcadores proteicos permite a descoberta e síntese de ligantes que podem vir a se tornar potentes fármacos. Essa abordagem, em sua essência, caracteriza o planejamento racional de fármacos baseado em estrutura. Os objetivos deste projeto compreendem a aplicação de técnicas de bioinformática e modelagem molecular no planejamento de candidatos a fármacos anticancerosos, sobretudo para tumores de cabeça e pescoço, utilizando como alvos quatro marcadores proteicos com atividade em câncer de cabeça e pescoço, recém-expressos e purificados, e outros que advenham do genoma clínico, ao longo deste projeto.

### 123 Estudos sobre a importância dos *lipid rafts* e os mecanismos de sinalização celular na adesão e invasão de fungos patogênicos em células de mamíferos

Erika Suzuki de Toledo  
Escola Paulista de Medicina  
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Processo 2005/55419-0  
Vigência: 1/11/2005 a 31/10/2009

Com o crescimento do número de casos de micoses sistêmicas, estudos sobre a interação entre fungos e o hospedeiro são fundamentais para o esclarecimento da disseminação desses patógenos nos indivíduos infectados. Atualmente, alguns trabalhos mostram que fungos são patógenos intracelulares facultativos. No entanto, os mecanismos envolvidos na adesão e invasão desses microrganismos em células hospedeiras ainda não foram elucidados. Assim como para bactérias, microdomínios da membrana plasmática de células de mamíferos, denominados de *lipid rafts*, podem estar envolvidos nesses processos de adesão/invasão por fungos. Com isso, neste projeto serão analisadas: 1) adesão e/ou invasão de formas de levedura de *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* e *Sporothrix schenckii* em diferentes células epiteliais de mamíferos (por exemplo, Vero, A549, HeLa); 2) a importância dos *lipid rafts* na adesão/invasão; e 3) a modulação das vias de sinalização nas células hospedeiras infectadas por diferentes fungos (serão estudadas: mobilização de actina no citoesqueleto, ativação de Rho GTPases, indução de apoptose, ativação de caspases e expressão gênica de proteínas pró e antiapoptóticas da família Bcl-2).

#### 124 Determinação do papel da proteína quinase C na diferenciação e proliferação

Deborah Schechtman  
Instituto de Química  
Universidade de São Paulo (USP)  
Processo 2005/54188-4  
Vigência: 1/11/2005 a 31/10/2010

Perda de cardiomiócitos decorrente de lesões, na maior parte das vezes, é irreparável. Uma alternativa para o reparo do tecido cardíaco é a reposição celular por meio do uso de células-tronco embrionárias (CTE). CTE proliferam indefinidamente e se diferenciam em vários tipos celulares, porém não são claras as vias específicas de sinalização que levam à proliferação e diferenciação das CTE. O conhecimento dessas vias contribuirá para a terapêutica de diversas doenças cardíacas. As proteínas quinases C (PKCs) são enzimas de sinalização envolvidas na proliferação e diferenciação das CTE. Porém o papel exato das PKCs nesses processos ainda não está claro. Esse projeto tem como objetivo identificar: a) as isoenzimas específicas da PKC que estão envolvidas na proliferação e diferenciação das CTE para cardiomiócitos; b) proteínas e substratos que se ligam especificamente às PKCs. E utilizará métodos de proteômica, bem como moduladores específicos para as diferentes isoenzimas de PKC desenvolvidos no laboratório da professora Daria Mochly-Rosen, da Universidade de Stanford.

#### 125 Desenvolvimento de metodologias alternativas no controle de mosquitos (Diptera: Culicidae) de importância epidemiológica: uso do método RIDL (liberação de insetos carregando um gene letal dominante) no controle de *Culex*

Mauro Toledo Marrelli  
Faculdade de Saúde Pública  
Universidade de São Paulo (USP)  
Processo 2005/50225-2  
Vigência: 1/10/2005 a 30/9/2009

Este projeto tem como objetivo principal obter linhagens de mosquitos transgênicos *Culex quinquefasciatus* carregando um gene letal dominante (sistema RIDL), que poderão ser utilizadas no controle desses mosquitos no lugar dos métodos convencionais de esterilização (SIT), como estratégia de eliminar ou reduzir a população vetora local. A integração de um gene letal dominante associado a um promotor específico de fêmea dispensa a etapa de esterilização por radiação. Nesse processo os insetos recebem dieta suplementada com um repressor químico (tetraciclina). A expressão do gene letal dominante é mantida desligada enquanto este repressor é adicionado ao meio das larvas. Para as amostras preparadas para liberação, o repressor é retirado e o gene letal dominante é ativado, causando a morte de todas as fêmeas e, consequentemente, deixando somente machos para liberação. Os machos homozigotos para o gene letal seriam liberados para copular com as fêmeas selvagens. As progênies dessas fêmeas selvagens seriam heterozigotas para o gene letal e morreriam; somente os machos heterozigotos sobreviveriam. Desde que a capacidade de acasalamento dos machos transgênicos produzidos pelo método RIDL é pré-requisito importante para o sucesso do programa, será também necessário estudos de aptidão (*fitness*) relacionados aos parâmetros de competitividade, tais como acasalamento e sobrevivência dos machos RIDL comparados aos machos selvagens dessa espécie. Desse modo, vários experimentos analisando esse comportamento serão também conduzidos. Este projeto também propõe analisar a diversidade populacional de *Cx. quinquefasciatus* utilizando DNA mitocondrial e ribossômico como marcadores moleculares.

#### 126 Efeitos anti-inflamatórios de metóxi-catecóis e sua metabolização por leucócitos: correlação entre estrutura molecular e inibição da ativação do complexo NADPH-oxidase

Valdecir Farias Ximenes  
Faculdade de Ciências de Bauru  
Universidade Estadual Paulista (Unesp)  
Processo 2004/12860-5  
Vigência: 1/8/2005 a 31/7/2009