



Plano de Trabalho
Edital Nº 002/2018 - Programa Pesquisador Mineiro - PPM XII

Processo:

PPM-00077-18

Situação do processo:

Prestação de Contas

Natureza da solicitação:

Programa Pesquisador Mineiro - PPM XII

Data do documento:

21/05/2024 22:20:01

Número SEI:

2070.01.0003866/2018-03

Validador:

4585F933-722A-4CC4-8E86-68F10B8DD351

Dados pessoais do coordenador

Nome:

RÔMULO DIAS NOVAES

Data de nascimento:

25/01/1983

Naturalidade:

MINAS GERAIS

CPF:

062.559.606-41

Telefones de contato:

Celular: (31) 8829-0304 | Residencial: (31) 8829-0304 | Comercial: (30) 98829-0304

E-mail:

romuonovaes@yahoo.com.br

Currículo Lattes:

Endereço residencial:

Rua José Constâncio da Silveira, 88, Apto 5

CEP:

37130-151

Município:

ALFENAS

Maior titulação:

Doutor

Curso:

Biologia Celular e Estrutural

Instituição:

Universidade Federal de Viçosa

Ano de obtenção do título:

2012

Banco:

BANCO DO BRASIL S A

Agência:

0168-6

Conta corrente:

50.468-8

PIS/PASEP:

000000

Dados profissionais do coordenador

Instituição de trabalho atual:

Universidade Federal de Alfenas

Data de admissão:

18/10/2013

Regime de trabalho:

DE

Área de conhecimento:

MORFOLOGIA

Dados da Proposta

Título:

Desenvolvimento e avaliação pré-clínica de estratégias quimioterápicas baseadas em inibidores do metabolismo redox de *Trypanosoma cruzi* no tratamento da doença de Chagas: Bases morfológicas e moleculares da terapêutica

Data de início:

01/07/2018

Data término:

01/10/2022

Área de conhecimento:

MORFOLOGIA

Sub-área de conhecimento:

HISTOLOGIA

Resumo da Proposta:

Benzonidazol e nifurtimox são as únicas drogas especificamente desenvolvidas para o tratamento etiológico da doença de Chagas. A eficácia dessas drogas é limitada pela existência de cepas de parasitos resistentes e elevada toxicidade sistêmica, fatores que contribuem para as baixas taxas de cura, principalmente em infecções crônicas. A necessidade urgente de descoberta e desenvolvimento de novas drogas antitrypanosomais é constantemente reforçada pela agência Drugs for Neglected Diseases Initiative. Devido a ação antiparasitária direta de drogas desenvolvidas para outras finalidades, o reposicionamento de fármacos tem se destacado como estratégia promissora no tratamento pré-clínico e clínico da doença de Chagas. Como essas drogas atuam por mecanismos diferentes, o uso isolado ou combinado ao benzonidazol tem conseguido sobrepujar a resistência parasitária e alcançar melhores resultados. Os inibidores da enzima tripanotona redutase (não expressa em mamíferos) bloqueiam com elevada especificidade as defesas antioxidantes do *Trypanosoma cruzi*, aumentando a mortalidade dos parasitos por espécies reativas de oxigênio. Entretanto, estudos in vivo são escassos e diversos inibidores nunca foram testados, principalmente em combinação com drogas pró-oxidantes, incluindo o benzonidazol. Como não existem drogas mais eficazes do que o benzonidazol, torna-se urgente desenvolver esquemas terapêuticos mais eficientes. Assim, propõem-se desenvolver estudos pré-clínicos in vivo para ampliar as investigações sobre o efeito e a eficiência de inibidores de tripanotona redutase, utilizados isoladamente ou em combinação com o benzonidazol, para tratar a doença de Chagas. Mesmo que as combinações terapêuticas desenvolvidas apresentem efeito antiparasitário semelhante ao uso isolado do benzonidazol, esses novos esquemas terapêuticos ainda serão extremamente relevantes caso possibilitem reduzir a dose de benzonidazol e manter proteção do hospedeiro, diminuindo toxicidade da quimioterapia.

Palavra chave 1:

Doença de Chagas

Palavra chave 2:

Patologia

Palavra chave 3:

Cardiomiopatia Chagásica

Palavra chave 4:

Morfologia quantitativa

Palavra chave 5:

Quimioterapia experimental

Palavra chave 6:

Remodelamento tecidual

Detalhamento da Proposta

01) Por que a equipe proponente está capacitada a desenvolver este projeto de forma eficiente e eficaz?

A equipe proponente foi construída de forma estratégica, reunindo pesquisadores com expertises complementares (habilidades e competências teóricas e práticas) que permitirão desenvolver integralmente as etapas descritas no projeto. Os pesquisadores apresentam extensa experiência no desenvolvimento de estudos diretamente ligados à área temática, bem como na supervisão de pesquisas que envolvem os métodos analíticos utilizados para a adequada análise dos desfechos experimentais necessários para alcançar todos os objetivos de pesquisa propostos. Os pesquisadores docentes orientam em nível de graduação e pós-graduação (Mestrado e/ou Doutorado) estudos relacionados ao desenvolvimento de modelos pré-clínicos de quimioterapia aplicados ao tratamento doença de Chagas, e apresentam experiência comprovada pelos numerosos estudos publicados em periódicos especializados. A equipe envolve alunos de Mestrado e Doutorado, que poderão ser treinados e contribuir ativamente na condução dos experimentos.

10) Por que seria importante a FAPEMIG financiar este projeto?

O financiamento da FAPEMIG será fundamental para a aquisição de materiais de pesquisa necessários para a aquisição dos dados morfológicos, parasitológicos, bioquímicos, imunológicos e moleculares, os quais permitirão determinar com acurácia a eficácia das estratégias terapêuticas testadas. O aporte de recursos da FAPEMIG tornará viável conduzir os experimentos; estimulando a produção científica na forma de artigos, resumos, e apresentação de trabalhos em eventos. Em especial, o financiamento dará suporte a formação de recursos humanos capacitados em nível de iniciação científica, Mestrado e Doutorado, culminando em benefícios para a comunidade científica e sociedade em geral. É importante salientar que a Universidade Federal de Alfenas apresentou grande expansão desde sua transformação em Universidade ocorrida em 2005. Assim, o financiamento da FAPEMIG será fundamental para garantir a continuidade das atividades do grupo de pesquisa e formação de recursos humanos.

11) Alguma outra informação relevante? Inclua aqui qualquer informação adicional que julgar importante para a análise do projeto e que não foi contemplada nas questões acima (por exemplo, resultados preliminares, se existentes). Use este espaço apenas se necessário.

As drogas que serão testadas apresentam comprovação de inibição da enzima tripanotona redutase e atividade antitrypanosomal in vitro; entretanto, a base empírica de eficácia in vivo é escassa ou inexistente. Considerando os indicadores positivos de produção obtido pelo grupo de pesquisa nos últimos anos (artigos científicos e formação de recursos humanos), o presente projeto vem ao encontro da necessidade de ampliar a linha de pesquisa em Patologia e Parasitologia Experimental, aprofundar e consolidar os estudos sobre as bases morfológicas e moleculares da terapêutica antiparasitária na UNIFAL. O fomento permitirá implementar técnicas experimentais mais sensíveis e específicas para melhorar a competitividade dos estudos gerados no cenário internacional. Além da divulgação dos resultados em periódicos especializados e eventos científicos, um vídeo com linguagem acessível (PITCH) será produzido e postado em site de domínio público para divulgação da pesquisa junto à população em geral.

2) Qual é o problema abordado neste projeto? Apresente de forma clara e objetiva a pergunta ou a hipótese principal que será investigada neste projeto.

Diferentes inibidores da enzima tripanotona redutase, utilizados isoladamente ou em combinação com o benzonidazol, podem induzir um maior benefício terapêutico, reduzir a gravidade das lesões cardíacas e a toxicidade sistêmica induzida pelo do tratamento etiológico da doença de Chagas experimental?

3) Cite as três principais referências bibliográficas nas quais se baseia a pesquisa proposta. (Incluir um link para o resumo ou para a publicação inteira, mencionando a principal informação de cada uma das publicações)

VÁZQUEZ K.; et al. Trypanothione reductase: a target for the development of anti- Trypanosoma cruzi drugs. Mini Rev Med Chem. 2017;17:939-946. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28302040> Descreve as limitadas opções de tratamento da doença de Chagas, a necessidade de desenvolvimento racional de novas drogas, a enzima tripanotona redutase (TR) como alvo de drogas e o potencial tripanocida de diferentes inibidores da TR. LO PRESTI, M. S.; et al. Trypanothione reductase inhibitors: Overview of the action of thioridazine in different stages of Chagas disease. Acta Trop. 2015;145:79-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733492> Relata a importância da enzima tripanotona redutase (TR) para a sobrevivência de T. cruzi. Apresenta indícios in vitro e in vivo sobre efeitos tripanocidas dos inibidores da TR e o potencial promissor para o desenvolvimento de novas opções de tratamento da doença de Chagas. Foco na tioridazina e clomipramina em uso isolado. CHAN C.; et al. Phenothiazine inhibitors of trypanothione reductase as potential antitrypanosomal and antileishmanial drugs. Journal of Medicinal Chemistry. v. 41, n. 2, p. 148-156, 1998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457238> Aborda diferentes inibidores de tripanotona redutase, a sua relevância como alvo no desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da doença de Chagas, e apresenta resultados de eficácia, interação molecular, estudos in vitro sobre IC50, grau de seletividade e tipo de inibição enzimática.

4) Por que este tema é importante dentro de sua área de especialidade? (a sub-área de conhecimento declarada na proposta) Isto é, o que mudará nesta especialidade quando este projeto estiver concluído? Quais serão os possíveis impactos?

A proposta é importante considerando que a doença de Chagas está globalmente associada à 300000 novos casos/ano, bilhões de dólares com gastos em saúde e mais de 50000 óbitos/ano. As formas não vetoriais de infecção estão em ascensão em países endêmicos e não endêmicos, especialmente na América do norte e Europa. A ocorrência de parasitos resistentes, elevada toxicidade e eficácia limitada da quimioterapia de referência reforça a necessidade e urgência em desenvolver novos tratamentos para a doença de Chagas. Como a doença acomete principalmente populações pobres, as pesquisas e o desenvolvimento desses tratamentos pela indústria farmacêutica não são atrativos. Dessa forma, o projeto é relevante pois está alinhado a elevada demanda, necessidade e urgência por tratamentos mais eficientes e mais seguros. Resultados promissores poderão elucidar novos mecanismos de ação farmacológica, subsidiar novos produtos farmacológicos, parcerias interinstitucionais e estudos clínicos.

5) Quais as perspectivas que seu projeto poderá abrir para novos avanços científicos e/ou tecnológicos?

A doença de Chagas é a principal causa de cardiomiopatia não isquêmica em todo o mundo e é responsável por elevada mortalidade. A quimioterapia atual apresenta eficácia limitada e é altamente tóxica. Frente as evidências in vitro de que a tripanotona redutase (TR) é vital para a sobrevivência de *T. cruzi*, essa enzima é um alvo terapêutico promissor para o desenvolvimento racional de tratamentos mais eficientes e menos tóxicos. A perspectiva do projeto é desenvolver e testar novas terapias farmacológicas para o tratamento da doença de Chagas utilizando inibidores de TR isoladamente ou em combinação com o benzonidazol. Desenvolver estratégias mais eficazes e/ou que permitam utilizar menores doses do quimioterápico de referência, identificar mecanismos de ação terapêutica, reduzir as lesões de órgãos alvo e a toxicidade sistêmica são perspectivas de avanço científico que poderão subsidiar a construção de novas formas farmacológicas (ex: combinações de drogas) e estudos clínicos.

6) Qual a estratégia experimental a ser adotada para a obtenção da resposta ao problema formulado? (para projetos experimentais) E/OU Qual a abordagem teórico metodológica a ser utilizada? (para projetos teóricos)

Para ampliar a avaliação do efeito de inibidores de tripanotona redutase, as drogas tagitinina C, tioridazina, e clorpromazina serão avaliadas isoladamente ou combinadas com benzonidazol. Camundongos suíços infectados por *T. cruzi* serão tratados por via oral, após confirmação da parasitemia, em protocolo padronizado de 20 dias. Diversas combinações (detalhadas no plano de trabalho) serão baseadas na dose terapêutica do Benzonidazol (100 mg/kg): (i) dose terapêutica, (ii) metade e (iii) um quarto da dose terapêutica. O remodelamento morfológico cardíaco (inflamação, necrose, ninhos de parasitos, fibrose, distribuição de vasos sanguíneos e cardiomiócitos, e relação estroma/parênquima) será avaliado por estereologia de 1ª ordem, e em microscopia de luz por estereologia de 2ª ordem. O remodelamento ultraestrutural de cardiomiócitos será avaliado por microscopia eletrônica de transmissão e estereologia de 3ª ordem. A distribuição da matriz colagênica será avaliada por maceração química e microscopia eletrônica de varredura. A atividade proteolítica da matriz extracelular será avaliada por microscopia de fluorescência e zimografia in situ. A carga parasitária cardíaca será avaliada por PCR quantitativo (qPCR), e a resposta imunológica por imunohistoquímica, ensaio imunoenzimático ELISA (citocinas, quimiocinas, metaloproteínas de matriz) e expressão de genes de falha cardíaca por qPCR. As lesões teciduais oxidativas serão avaliadas pela análise microscópica in situ da produção de radicais livres, dosagem bioquímica de óxido nítrico e subprodutos da oxidação de lipídios, proteínas e DNA. O sistema enzimático antioxidante será avaliado pela análise da atividade de catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase. A cura da infecção será avaliada por exame microscópico do sangue antes e após imunossupressão, hemocultura, dosagem de anticorpos anti-*T. cruzi* e qPCR. Enzimas de função hepática serão adicionalmente avaliadas como indicadores de toxicidade sistêmica.

8) Quais são os três trabalhos principais desenvolvidos por esta equipe (ou parte dela) relacionados com este projeto? Cite publicações científicas (artigos, livros), patentes, exposições, palestras ou outra realização que possa demonstrar a qualidade e experiência prévia da equipe neste tema. Inclua o link para o resumo ou resenha. Caso disponível, faça o upload do trabalho entre os Documentos Eletrônicos.

As referências abaixo são de estudos desenvolvidos a partir de metodologia validada, cujos protocolos experimentais são utilizados em nossa rotina para formação de recursos humanos e produção técnico-científica. Estudos de quimioterapia experimental antiparasitária são o foco de investigação do grupo de pesquisa, inclusive em parceria (DINIZ et al., 2013) com a agência Drugs for Neglected Diseases Initiative. NOVAES, R.D.; SARTINI, M.V.P.; RODRIGUES, J.P.F.; GONCALVES, R.V.; SANTOS, E.C.; SOUZA, R.L.M.; CALDAS, I.S. Curcumin enhances the anti- *Trypanosoma cruzi* activity of benznidazole-based chemotherapy in acute experimental Chagas disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 60, p. 3355-3364, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001816> SANTOS, E.C.; NOVAES, R.D.; CUPERTINO, M.C.; BASTOS, D.S.S.; KLEIN, R.C.; SILVA, E.A.M.; FIETTO, J.L.R.; TALVANI, A.; BAHIA, M.T.; OLIVEIRA, L.L. Concomitant benznidazole and suramin chemotherapy in mice infected with a virulent strain of *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 59, p. 5999-6006, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169419> DINIZ, L.F.; URBINA, J.A. ; DE ANDRADE, I.M.; MAZZETI, A.L. ; MARTINS, T.A.F.; CALDAS, I.S. ; TALVANI, A.; RIBEIRO, I.; BAHIA, M.T. Benznidazole and Posaconazole in Experimental Chagas Disease: Positive Interaction in Concomitant and Sequential Treatments. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, p. e2367, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23967360>

9) Por que o presente projeto pode ser desenvolvido de forma eficiente e eficaz nesses locais?

Os laboratórios envolvidos no desenvolvimento desse projeto apresentam infraestrutura e equipamentos adequados para a realização eficiente e eficaz do protocolo experimental e coleta de dados necessários para a integralização dos objetivos de pesquisa. Estão disponíveis para o estudo: biotério para criação e fornecimento de camundongos, salas de experimentação animal, laboratório de microscopia eletrônica, reservatórios de manutenção e propagação de cepas de T. cruzi, instrumental cirúrgico para coleta de órgãos e tecidos, leitor de ELISA, espectrofotômetro, medidor de pH, centrífuga refrigerada, sistema completo para RT-PCR, sistema completo de processamento histológico, micrótomo rotativo, microscópio de luz convencional, polarizada e de fluorescência, sistema de captura e análise de imagens histológicas. Os pesquisadores ligados aos laboratórios utilizados são especializados na realização das técnicas analíticas que serão realizadas em todos os painéis experimentais.

Natureza da Proposta

1) Com relação aos resultados esperados deste projeto:

Este projeto deverá originar conhecimento teórico novo (Ciência) e resultado prático (Tecnologia, Inovação).

Instituições

Instituição Executora / Proponente:

UNIFAL - Universidade Federal de Alfenas

Instituição Gestora:

FACEPE - Fundação de Apoio à Cultura, Ensino, Pesquisa e Extensão de Alfenas

Propriedade Intelectual

Expectativa de proteção intelectual:

Não

Pedido de proteção intelectual em andamento:

Não

Produtos Pretendidos

Produto:

ARTIGOS EM REVISTAS ESPECIALIZADAS

Quantidade:

1

Especificação:

Publicação de artigo em periódico internacional

Produto:

APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS EM CONGRESSOS

Quantidade:

1

Especificação:

Apresentação de trabalho em congresso

Produto:

CAPACITAÇÃO DE PESSOAL

Quantidade:

1

Especificação:

Iniciação científica

Produto:

VÍDEO-FILME

Quantidade:

1

Especificação:
Vídeo de divulgação PITCH

Dispêndios

Tipo de Dispêndio: TAXA PPM	Dispêndio: TAXA PPM - NÍVEL II - II
Descrição: Mensalidades de 2000 reais	
Justificativa: Ver arquivo de detalhamento em anexo.	
Quantidade Solicitada: 24	
Quantidade Aprovada: 24	Valor Unitário Solicitado: R\$ 2.000,00
Sub-Total Aprovado: R\$ 48.000,00	Sub-Total Solicitado: R\$ 48.000,00
Classificação Econômica da Despesa: Custeio	Importado/Pagamento no Exterior: Não
Origem de Recurso: Concedente	Etapas Vinculadas: N/A

Tipo de Dispêndio: DESPESA OPERACIONAL	Dispêndio: DESPESAS OPERACIONAIS
Justificativa:	
Quantidade Solicitada: 1	
Quantidade Aprovada: 1	Valor Unitário Solicitado: R\$ 2.400,00
Sub-Total Aprovado: R\$ 2.400,00	Sub-Total Solicitado: R\$ 2.400,00
Classificação Econômica da Despesa: Custeio	Importado/Pagamento no Exterior: Não
Origem de Recurso: Concedente	Etapas Vinculadas: N/A

RESUMO DOS DISPÊNDIOS SOLICITADOS	VALOR APROVADO	VALOR SOLICITADO
DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ 2.400,00	R\$ 2.400,00
TAXA PPM - NÍVEL II - II	R\$ 48.000,00	R\$ 48.000,00

TOTAL GERAL APROVADO	R\$ 50.400,00
TOTAL GERAL SOLICITADO	R\$ 50.400,00

Locais de Realização da Pesquisa

País / Estado / Cidade:
BRASIL / MINAS GERAIS / ALFENAS

Atividade:
Coleta de dados

País / Estado / Cidade:
BRASIL / MINAS GERAIS / ALFENAS

Atividade:
Experimentação laboratorial

País / Estado / Cidade:
BRASIL / MINAS GERAIS / ALFENAS

Atividade:
Gestão administrativa

País / Estado / Cidade:
BRASIL / MINAS GERAIS / VIÇOSA

Atividade:
Parceria de pesquisa

País / Estado / Cidade:
BRASIL / MINAS GERAIS / DIAMANTINA

Atividade:
Parceria de pesquisa

País / Estado / Cidade:
BRASIL / MINAS GERAIS / VIÇOSA

Atividade:
Experimentação laboratorial

Recursos de Outras Fontes

Entidade:
NENHUMA

Quantia:

Data do pedido:

Data da resposta:

Tipo de recurso:

Tipo de contrapartida:

Detalhamento:

Documentos Eletrônicos

Outros

[PPM-00077-18-Act.pdf](#)

Comprovante de financiamento

[PPM-00077-18-Com1.pdf](#)

Currículo Lattes

[PPM-00077-18-Cur1.pdf](#)

Outros arquivos

[PPM-00077-18-Out1.pdf](#)

Outros

[PPM-00077-18-Plan1.pdf](#)

Tipos de Auxílio

Tipo de Auxílio:

Pesquisador NÃO beneficiário de auxílio de bancada CNPQ