

Epidemiologia clinica e molecular, imunopatologia das Doenças Infecciosas, Parasitárias, Crônico Degenerativas e Câncer. Link para o grupo: dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/0171970116755279

Protocolo: 2015.124.26034254

Status: ACEITO

Unidade: CPqGM

Setor:

Laboratório de Patologia e Biologia Molecular

Departamento:

Pesquisa

Líder: MITERMAYER GALVÃO DOS REIS

E-mail:

miter@bahia.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas)

Linha:

1.1. Biologia de vetores ou hospedeiros de doenças humanas e animais

Trabalhos :

1. RIBEIRO JR., GILMAR, GURGEL-GONÇALVES, RODRIGO, REIS, RENATO BARBOSA, SANTOS, CARLOS GUSTAVO SILVA DOS, AMORIM, ALEKHINE, ANDRADE, SÔNIA GUMES, Reis, Mitermayer G. Frequent House Invasion of Trypanosoma cruzi-Infected Triatomines in a Suburban Area of Brazil. PLoS Neglected Tropical Diseases (Online). , v.9, p.e0003678 - , 2015. 2. ANDRADE, S. G., CAMPOS, R. F., STEINDEL, M., GUERREIRO, M. L., MAGALHAES, J. B., ALMEIDA, M. C., REIS, J. N., SANTOS, V. C., VALADARES, H. M. S., REIS, M. G., MACEDO, A. M. Biological, biochemical and molecular features of Trypanosoma cruzi strains isolated from patients infected through oral transmission during a 2005 outbreak in the state of Santa Catarina, Brazil: its correspondence with the new T. cruzi Taxonomy Consensus (2009). Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso). , v.106, p.948 - 956, 2011. 3. CAMANDAROBA, E. L. P., REIS, E. A. G., Reis, Mitermayer G., ANDRADE, S. G. Schizodeme analysis of Trypanosoma cruzi Colombian strain clones isolated from the acute phase of murine infection. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. , v.101, p.316 - 315, 2006. 4. CAMPOS, R. F., MAGALHAES, J. B., REIS, E. A. G., Reis, Mitermayer G., ANDRADE, S. G. Sensitive of polymerase chain reaction for detection of know aliquots of Trypanosoma cruzi the blood of mice: an in vitro study. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. , v.35, p.487 - 490, 2002.

Contribuições :

1 - Identificação e caracterização das áreas de riscos da transmissão da doença de chagas urbana e rural; 2 - Identificação de indivíduos infectados com testes entomológicos, sorológicos e moleculares.

Interações :

Universidade de Brasília; Universidade do Vale do São Francisco; Secretaria Municipal de Saúde de Salvador; Secretaria Estadual de Saúde da Bahia; Universidade Federal da Bahia.

Silva ML, Araujo RN, Gandara AC, Brosson S, Salmon D, Bousbata S, González-Caballero N, Silber AM, Alves-Bezerra M, Gondim KC, Silva-Neto MA, Atella GC, Araujo H, Dias FA, Polycarpo C, Vionette-Amaral RJ, Fampa P, Melo AC, Tanaka AS, Balczun C, Oliveira JH, Gonçalves RL, Lazoski C, Rivera-Pomar R, Diambra L, Schaub GA, Garcia ES, Azambuja P, Braz GR, Oliveira PL. 2014 An insight into the transcriptome of the digestive tract of the bloodsucking bug, *Rhodnius prolixus*. *PLoS Negl Trop Dis*. 9;8(1):e2594. Uehara LA, Moreira OC, Oliveira AC, Azambuja P, Lima AP, Britto C, dos Santos AL, Branquinha MH, d'Avila-Levy CM. 2012 Cruzipain Promotes *Trypanosoma cruzi* Adhesion to *Rhodnius prolixus* Midgut. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 6:1958 -. Vieira CS, Waniek PJ, Mattos DP, Castro DP, Mello CB, Ratcliffe NA, Garcia ES, Azambuja P. 2014 Humoral responses in *Rhodnius prolixus*: bacterial feeding induces differential patterns of antibacterial activity and enhances mRNA levels of antimicrobial peptides in the midgut. *Parasit Vectors*. 7:232. Waniek PJ, Araújo CA, Momoli MM, Azambuja P, Jansen AM, Genta FA. 2014 Serine carboxypeptidases of *Triatoma brasiliensis* (Hemiptera, Reduviidae): Sequence characterization, expression pattern and activity localization. *J Insect Physiol*. 63:9-20 Gumiel M, da Mota FF, Rizzo Vde S, Sarquis O, de Castro DP, Lima MM, Garcia Ede S, Carels N, Azambuja P. Characterization of the microbiota in the guts of *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* infected by *Trypanosoma cruzi* in natural conditions using culture independent methods. *Parasit Vectors*. 2015 Apr 24;8:245. Vieira CS, Mattos DP, Waniek PJ, Santangelo JM, Figueiredo MB, Gumiel M, da Mota FF, Castro DP, Garcia ES, Azambuja P. *Rhodnius prolixus* interaction with *Trypanosoma rangeli*: modulation of the immune system and microbiota population. *Parasit Vectors*. 2015 Mar 1;8:135.

Contribuições :

Participação nas reuniões do Fio-Chagas e na proposta submetida pelo grupo, na área de Vigilância Epidemiológica (coordenadores Marli Lima e Fernando Abad-Franch).

Interações :

Participação no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Entomologia Molecular. Colaborações com grupos da UFRJ, UFF, UFMG, USP, Universidade de Lancaster e Universidade de Swansea (Reino Unido).

Laboratório Nacional e Internacional de Referência em Taxonomia de Triatomíneos;

dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/4190462529317005

Protocolo: 2015.29.17101657

Status: ACEITO

Unidade: IOC **Setor:** Laboratório Nacional e Internacional de Referência em Taxonomia de Triatomíneos

Departamento: -

Líder: JOSE JURBERG **E-mail:**
1.1 - Doença de

jjurberg@ioc.fiocruz.br

Programa: Chagas (Fio-Chagas) **Linha:**

1.4. Pesquisa, educação e divulgação científica nas coleções entomológicas

Trabalhos :

O LNIRTT funciona ininterruptamente ha 106 anos , possui a maior Coleção de Triatomíneos do mundo com mais de 24000 exemplares e o maior insetario do mundo com mais 45 especies em 150 colonias. Centenas de artigos publicados , varios livros e formação de centenas de especialistas na area

Contribuições :

Ampliar a participação em projetos de educação com a distribuição da Coleção de Cards dos vetores da doença de Chagas e do Atlas Iconografico , manter e ampliar nossas pesquisas em relação a taxonomia dos Triatomíneos, formar mestrados , doutorandos , especialistas , publicar os resultados das pesquisas

Interações :

O acervo da Coleção e do insetario nos proporciona condições de trabalhos de colaboração com pesquisadores e instituições de todo o Brasil ,como pode ser comprovado pelo Curriculum Vitae de nossos pesquisadores

Triatomineos

(dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/6896617576092608)

Protocolo: 2015.48.23042553 **Status:** ACEITO
Unidade: CPqRR **Setor:** Não há **Departamento:** Não há

Líder: LILEIA GONÇALVES DIOTAIUTI **E-mail:** diotaiuti@cpqrr.fiocruz.br
Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 1.5. Controle de vetores e reservatórios

Trabalhos :

Pessoa GC, Rosa AC, Bedin C, Wilhelms T, Mello Fd, Coutinho HS, Fonseca EO, Santos RF, Diotaiuti L. Susceptibility characterization of residual Brazilian populations of *Triatoma infestans* Klug, 1834 (Hemiptera: Reduviidae) to deltamethrin pyrethroid. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015 ;48(2):157-61. Belisário CJ, Pessoa GC, Dos Santos PF, Dias LS, Rosa AC, Diotaiuti L. Markers for the population genetics studies of *Triatoma sordida* (Hemiptera: Reduviidae). *Parasit Vectors.* 2015 13;8:269. Pessoa GC, Obara MT, Rezende JG, de Mello BV, Ferraz ML, Diotaiuti L. Deltamethrin toxicological profile of peridomestic *Triatoma sordida* in the North of Minas Gerais, Brazil. *Parasit Vectors.* 2015 May 8;8(1):263. Pessoa GC, Pinheiro LC, Ferraz ML, de Mello BV, Diotaiuti L. Standardization of laboratory bioassays for the study of *Triatoma sordida* susceptibility to pyrethroid insecticides. *Parasit Vectors.* 2015 Feb 19;8:109. Souza R C, Brito RN, Barbosa AB, Diotaiuti L. Species of the subfamily Triatominae Jeannel, 1919 (Hemiptera: Reduviidae) present in the Collection of Chagas Disease Vectors (FIOCRUZ-COLVEC), State of Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014 Nov-Dec;47(6):728-38. Gomez MB, D'Avila GC, Orellana AL, Cortez MR, Rosa AC, Noireau F, Diotaiuti LG. Susceptibility to deltamethrin of wild and domestic populations of *Triatoma infestans* of the Gran Chaco and the Inter-Andean Valleys of Bolivia. *Parasit Vectors.* 2014 Nov 14;7:497. PESSOA, GRASIELLE CALDAS DÁVILA ; DIAS, Leticia Sena ; DIOTAIUTI, LILÉIA . Deltamethrin pyrethroid susceptibility characterization of *Triatoma sordida* St I, 1859 (Hemiptera: Reduviidae) populations in the Northern Region of Minas Gerais, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso)* , v. 47, p. 426-429, 2014. SANTOS, ADRIANA DOS ; LETRO, REJANE BALMANT ; LEMOS DO BEM, VITOR ANTÔNIO ; AZEREDO, Bernardino Vaz de Melo ; COELHO, GEORGE LUIZ LINS MACHADO ; DIOTAIUTI, LILÉIA ; MACHADO-DE-ASSIS, GIRLEY FRANCISCO ; LANA, Marta de . Evaluation of the Chagas Disease Control Program in Açucena Municipality, Rio Doce Valley, State of Minas Gerais, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso)* , v. 47, p. 186-192, 2014. MOTA, THEO ; VITTA, ANA C. R. ; LORENZO-FIGUEIRAS, ALICIA N. ; BAREZANI, CARLA P. ; ZANI, CARLOS L. ; LAZZARI, CLAUDIO R. ; DIOTAIUTI, LILÉIA ; JEFFARES, LYNNE ; BOHMAN, BJÖRN ; LORENZO, MARCELO G. . A Multi-species Bait for Chagas Disease Vectors. *PLoS Neglected Tropical Diseases (Online)* , v. 8, p. e2677, 2014. ABAD-FRANCH, F. ; DIOTAIUTI, LILÉIA ; GURGEL-GONCALVES, R. ; GURTLER, R. E. . On bugs and bias: improving Chagas disease control assessment. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Online)* , v. 109, p. <http://memorias>, 2014. DIAS, FERNANDO BRAGA ; QUARTIER, MARION ; DIOTAIUTI, Lileia ; MEJÍA, GUY ; HARRY, MYRIAM ; LUSTOSA LIMA, A. C. ; DAVIDSON, ROBERT ; MERTENS, FRÉDÉRIC ; LUCOTTE, MARC ; ROMAÑA, CHRISTINE A . Ecology of *Rhodnius robustus* Larrousse, 1927 (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) in *Attalea* palm trees of the Tapajos River Region (Para State, Brazilian Amazon). *Parasites & Vectors* , v. 7, p. 154, 2014. Claudia M. Bezerra ; CAVALCANTI, L. P. G. ; SOUZA, Rita de Cássia Moreira de ; BARBOSA, Sílvia Ermelinda ; XAVIER, S. C. C. ; Jansen, A.M. ; RAMALHO, R. D. ; DIOTAIUTI, Lileia . Domestic, peridomestic and wild hosts in the transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Caatinga area colonised by *Triatoma brasiliensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)* , v. 109, p. 1, 2014. ABAD-FRANCH, F. ; DIOTAIUTI, Lileia ; GURGEL-GONCALVES, R. ; GURTLER, R. E. . Certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: cui bono?. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)* , v. 108, p. 251-254, 2013. BELISARIO, CARLOTA JOSEFOVICZ ; DIAS, JOAO VICTOR LEITE ; DIOTAIUTI, Lileia . Profile of the *Trypanosoma cruzi* vector infestation in Jaboticatubas, State of Minas Gerais, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso)* , v. 46, p. 779-782, 2013. GARCIA, MARIA HISMENIA MAXIMO ; PINTO, CLAUDIO TEIXEIRA ; LOROSA, ELIAS SEIXAS ; SOUZA, RITA DE CASSIA MOREIRA DE ; DIOTAIUTI, Lileia . Spraying food sources with pyrethroid to control peridomestic triatomines. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso)* , v. 46, p. 633-636, 2013. Ferraz, ML ; DIAS, J. C. P. ; DIOTAIUTI, Lileia ; SOUZA, R. C. M. ; Murta SMF ; Pires HHR ; BARBOSA, S. E. ; ROSA, A. C. L. ; SATOS, S. J. D. . Levantamento histórico e atual dos triatomíneos (hemiptera, reduviidae, triatominae) e suas fontes de alimentação domiciliares no estado de Minas Gerais, Brasil - serviço de apoio diagnóstico no sistema estadual de saúde. *Gerai: revista de saúde pública do SUS/MG*, v. 01, p. 145-146, 2013. SOUZA, R C M ; SOARES, A C ; ALVES, C L ; LOROSA, E. S. ; PEREIRA, M. H. ; DIOTAIUTI, Lileia . Feeding behavior of *Triatoma vitticeps* (Reduviidae: Triatominae) in the state of Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)* , v. 106, p. 16-22, 2011. GUARNERI, A. A. ; ARAUJO, R. N. ; DIOTAIUTI, Lileia ; GONTIJO, N. F. ; PEREIRA, M. H. . Feeding performance of *Triatoma brasiliensis* (Hemiptera: Reduviidae) on habitual hosts: *Thrichomys laurentius* (Rodentia: Echimyidae) and humans. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)* , v. 11, p. 443-445, 2011. CARBAJAL-DE-LA-FUENTE, A L ; JARAMILLO, O. N. ; BARATA, J. M. S. ; NOIREAU, François ; DIOTAIUTI, Lileia . Misidentification of two Brazilian triatomines, *Triatoma arthurneivai* and *Triatoma wygodzinskyi*, revealed by geometric morphometrics. *Medical and Veterinary Entomology (Print)* , v. 25, p. 173-183, 2011. PIRES, H. H. R. ; BARBOSA, S. E. ; BORGES, E. C. ; SILVA, J. A. ; SIQUEIRA, A. M. ; DIOTAIUTI, Lileia . Head morphometry and isoenzymatic profile of two *Triatoma*

infestans Klug, 1834 (Hemiptera, Reduviidae) populations. *Acta Tropica*, v. 118, p. 190-195, 2011. SANTOS JÚNIOR, José Eloy dos ; DIOTAIUTI, Lileia ; DIAS, João Carlos Pinto . First report of sylvatic focus *Panstrongylus megistus* in the state of Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)*, v. 106, p. 510-513, 2011. DIAS, Fernando Braga Stehling ; PAULA, Alexandre S ; BELISÁRIO, Carlota J ; LORENZO, Marcelo Gustavo ; BEZERRA, C M ; HARRY, M. ; DIOTAIUTI, Lileia . Influence of the palm tree species on the variability of *Rhodnius nasutus* St I, 1859 (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae). *Infection, Genetics and Evolution (Print)*, v. 11, p. 869-877, 2011. DIAS, J. V. L. ; AVELAR, B. A. ; CIRQUEIRA JUNIOR, H. ; DIOTAIUTI, Lileia ; PIRES, H. H. R. . Capture of *Triatoma arthurneivai* (Hemiptera: Reduviidae) using a new luminous trap in southeast Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso)*, v. 44, p. 774-776, 2011. SONODA, Ivan Vieira ; DIAS, Letícia Sena ; BEZERRA, C M ; DIAS, João Carlos Pinto ; ROMANA, C. ; DIOTAIUTI, Lileia . Susceptibility of *Triatoma brasiliensis* from state of Ceará, Northeastern Brazil, to the pyrethroid deltamethrin. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)*, v. 105, p. 348-352, 2010. SOUZA, R C M ; DIOTAIUTI, Lileia ; LORENZO, Marcelo Gustavo ; GORLA, David . Analysis of the geographical distribution of *Triatoma vitticeps* (Stal, 1859) based on data of species occurrence in Minas Gerais, Brazil. *Infection, Genetics and Evolution (Print)*, v. 10, p. 720-726, 2010. ABAD-FRANCH, F. ; MONTEIRO, F. A. ; JARAMILLO, O. N. ; GURGEL-GONCALVES, R. ; DIAS, Fernando Braga Stehling ; DIOTAIUTI, Lileia . Ecology, evolution, and the long-term surveillance of vector-borne Chagas disease: A multi-scale appraisal of the tribe Rhodniini (Triatominae).. *Acta Tropica*, v. 110, p. 159-177, 2009. CARBAJAL-DE-LA-FUENTE, A L ; PORCASI, X ; NOIREAU, François ; DIOTAIUTI, Lileia ; GORLA, David . The association between the geographic distribution of *Triatoma pseudomaculata* and *Triatoma wygodzinskyi* (Hemiptera: Reduviidae) with environmental variables recorded by remote sensors.. *Infection, Genetics and Evolution (Print)*, v. 9, p. 54-61, 2009. HARRY, M. ; DUPONT, L. ; QUARTIER, M. ; DIOTAIUTI, Lileia ; WALTER, A. ; ROMANHA, Alvaro José . New perspectives for population genetics of Chagas disease vectors in the Northeastern Brazil: Isolation of polymorphic microsatellite markers in *Triatoma brasiliensis*. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 9, p. 633-637, 2009. SONODA, Ivan Vieira ; PESSOA, Grasielle Caldas D'ávila ; CORTEZ, M. R. ; DIAS, João Carlos Pinto ; ROMANHA, Alvaro José ; DIOTAIUTI, Lileia . Susceptibility of *Triatoma infestans* to deltamethrin in Rio Grande do Sul, Brazil.. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)*, v. 104, p. 668-670, 2009. MACHADO-DE-ASSIS, G. F. ; AZEREDO, B V M ; GORLA, David ; DIOTAIUTI, Lileia ; LANA, Marta de . Entomological surveillance of Chagas disease in Berilo municipality, Jequitinhonha Valley, State of Minas Gerais, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso)*, v. 42, p. 615-621, 2009. SOUZA, R C M ; BARBOSA, S. E. ; SONODA, Ivan Vieira ; AZEREDO, B V M ; ROMANHA, Alvaro José ; DIOTAIUTI, Lileia . Population dynamics of *Triatoma vitticeps* (St I, 1859) in Itanhomi, Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 103, p. 14-20, 2008. GURTLE, Ricardo ; DIOTAIUTI, Lileia ; KITRON, U. . Commentary: Chagas disease: 100 years since discovery and lessons for the future. *International Journal of Epidemiology*, v. 37, p. 698-701, 2008. DIAS, Fernando Braga Stehling ; BEZERRA, C M ; MACHADO, E. M. M. ; CASANOVA, C. ; DIOTAIUTI, Lileia . Ecological aspects of *Rhodnius nasutus* St I, 1859 (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) in Palms of the Chapada do Araripe in Ceará, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 103, p. 824-830, 2008. HARRY, A. ; DUPONT, L. ; ROMANA, C. ; DEMANCHE, C. ; MERCIER, A. ; LIVET, A. ; DIOTAIUTI, Lileia ; NOIREAU, François ; EMPERAIRE, L. . Microsatellite markers in *Triatoma pseudomaculata* (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae), Chagas disease vector in Brazil. *Infection, Genetics and Evolution (Print)*, v. 8, p. 672-675, 2008. VITTA, Ana Cristina Renna de ; MOTA, Theo Rolla de Paula ; DIOTAIUTI, Lileia ; LORENZO, Marcelo Gustavo . The use of aggregation signals by *Triatoma brasiliensis* (Hemiptera: Reduviidae).. *Acta Tropica*, v. 101, p. 147-152, 2007. PIMENTA, Flávio e ; DIOTAIUTI, Lileia ; LIMA, A C L ; LORENZO, Marcelo Gustavo . Evaluation of cultures of *Saccharomyces cerevisiae* as baits for *Triatoma dimidiata* and *Triatoma pallidipennis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 102, n.2, p. 229-231, 2007. VITTA, Ana Cristina Renna de ; MOTA, Theo Rolla de Paula ; DIOTAIUTI, Lileia ; LORENZO, Marcelo Gustavo . The use of aggregation signals by *Triatoma brasiliensis* (Hemiptera: Reduviidae). *Acta Tropica*, v. 101, p. 147-152, 2007. PAULA, Alexandre S ; DIOTAIUTI, Lileia ; GALVÃO, C. . Systematics and biogeography of Rhodniini (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) based on 16S mitochondrial rDNA sequences. *Journal of Biogeography*, v. 34, p. 699-712, 2007. ASSIS, Girley Francisco Machado de ; AZEREDO, Bernardino Vaz de Melo ; FUENTE, Ana Laura Carbajal de La ; DIOTAIUTI, Lileia ; LANA, Marta de . Domiciliation of *Triatoma pseudomaculata* (Corrêa e Espínola 1964) in the Jequitinhonha Valley, State of Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, p. 391-396, 2007. MANRIQUE, Gabriel ; VITTA, Ana Cristina Renna de ; FERREIRA, Raquel Aparecida ; LAZZARI, C R ; UNELIUS, C R ; LAZZARI, Claudio R ; DIOTAIUTI, Lileia . Chemical communication in Chagas disease vectors. Source, identity and potential function of volatiles released by the metasternal and Brindley's glands of *Triatoma infestans* adults.. *Journal of Chemical Ecology*, v. 32, n.9, p. 2035-2052, 2006. BARBOSA, Sílvia Ermelinda ; BELISÁRIO, Carlota J ; SOUZA, Rita de Cássia Moreira de ; PAULA, Alexandre S ; LINARDI, P M ; ROMANHA, Alvaro José ; DIOTAIUTI, Lileia . Biogeography of Brazilian populations of *Panstrongylus megistus* (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) based on molecular marker and paleo-vegetational data.. *Acta Tropica*, v. 99, p. 144-154, 2006. PEREIRA, Marcos Horácio ; GONTIJO, Nelder F ; GUARNERI, Alessandra Aparecida ; SANT'ANNA, Maurício R V ; DIOTAIUTI, Lileia . Competitive displacement in Triatominae: the *Triatoma infestans* success. *Trends in Parasitology*, v. 22, n.11, p. 516-520, 2006. BORGES, Erika Carime ; DUJARDIN, Jean Pierre ; SCHOFIELD, Christopher John ; ROMANHA, Alvaro José ; DIOTAIUTI, Lileia . Dynamics between sylvatic, peridomestic and domestic populations of *Triatoma brasiliensis* (Hemiptera: Reduviidae) in Ceará State, Northeastern Brazil. *Acta Tropica*, v. 93, p. 119-126, 2005. GARCIA, M H M ; SOUSA, L C ; SOUZA, Rita de Cássia Moreira de ; PAULA, Alexandre S ; BORGES, Erika Carime ; BARBOSA, Sílvia Ermelinda ; SCHOFIELD, Christopher John ; DIOTAIUTI, Lileia . Occurrence and variability of *Panstrongylus lutzi* in the State of Ceará, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, n.5, p. 410-415, 2005. NOIREAU, François ; CARBAJAL-DE-LA-FUENTE, A L ; LOPES, C M ; DIOTAIUTI, Lileia . Some considerations about the ecology of triatominae. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 77, n.3, p. 431-436, 2005. BARBOSA, Sílvia Ermelinda ; DIOTAIUTI, Lileia ; BRAGA, Erica Martins ; PEREIRA, Marcos Horácio . Variability of the salivary proteins of 20 Brazilian populations of *Panstrongylus megistus* (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae). *Acta Tropica*, v. 92, p. 25-33, 2004. BARBOSA, Sílvia Ermelinda ; DUJARDIN, Jean Pierre ; SOARES, R. P. P. ;

PIRES, Herton Helder Rocha ; MARGONARI, C. ; ROMANHA, Alvaro José ; PANZERA, F. ; LINARDI, P M ; DUQUE-DE-MELO, M. ; PIMENTA, P. F. P. ; PEREIRA, Marcos Horácio ; DIOTAIUTI, Lileia . Interpopulation variability among *Panstrongylus megistus* (Hemiptera: Reduviidae) from Brazil.. *Journal of Medical Entomology* , v. 40, n.4, p. 411-420, 2003. VITTA, Ana Cristina Renna de ; LORENZO FIGUEIRAS, A. N. ; LAZZARI, Claudio R ; DIOTAIUTI, Lileia ; LORENZO, Marcelo Gustavo . Aggregation mediated by faeces and footprints in *Triatoma pseudomaculata* (Heteroptera: Reduviidae), a Chagas Disease vector. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* , Rio de Janeiro, RJ, v. 97, n.6, p. 865-867, 2002. BARBOSA, S. E. ; SOARES, R. P. P. ; PIRES, Herton Helder Rocha ; DIOTAIUTI, Lileia . Experimental evidence for a demographic cline in *Panstrongylus megistus* populations. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* , Rio de Janeiro, RJ, v. 96, n.6, p. 773-775, 2001. SOARES, R. P. P. ; EVANGELISTA, L. G. ; LARANJA, L. S. ; DIOTAIUTI, Lileia . Population dynamics and feeding behavior of *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata*, main vectors of Chagas disease in Northeastern Brazil.. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* , Rio de Janeiro, RJ, v. 95, n.2, p. 151-155, 2000. GUARNERI, Alessandra Aparecida ; DIOTAIUTI, Lileia ; GONTIJO, N. F. ; GONTIJO, A. F. ; PEREIRA, Marcos Horácio . Comparison of feeding behaviour of *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* in different hosts by electronic monitoring of the cibarial pump.. *Journal Of Insect Physiology*, v. 46, p. 1121-1127, 2000. GUARNERI, Alessandra Aparecida ; PEREIRA, Marcos Horácio ; DIOTAIUTI, Lileia . Influence of the blood meal source on the development of *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma sordida*, and *Triatoma pseudomaculata* (Heteroptera, Reduviidae).. *Journal of Medical Entomology* , v. 37, n.3, p. 373-379, 2000. DIOTAIUTI, Lileia ; PENIDO, C. M. ; ARAÚJO, H. S. ; SCHOFIELD, C. J. ; PINTO, C. T. . Excito-repellency effect of deltamethrin on triatomines under laboratory conditions.. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* , Uberaba, MG, v. 33, n.3, p. 247-252, 2000. PIRES, H. H. R. ; LAZZARI, C. R. ; DIOTAIUTI, Lileia ; LORENZO, Marcelo Gustavo . Performance of yeast-baited traps with *Triatoma sordida*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculata*, and *Panstrongylus megistus* in laboratory assays.. *Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health* , Washington, DC, v. 7, n.6, p. 384-388, 2000. PIRES, H. H. R. ; BARBOSA, Silvia Ermelinda ; DIOTAIUTI, Lileia . Comparative developmental and susceptibility to insecticide of Bolivian and Brazilian populations of *Triatoma infestans*.. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* , Rio de Janeiro, RJ, v. 95, n.6, p. 883-888, 2000. BORGES, É. C. ; DUJARDIN, Jean Pierre ; SCHOFIELD, C. J. ; ROMANHA, Alvaro José ; DIOTAIUTI, Lileia . Genetic variability of *Triatoma brasiliensis* Neiva, 1911 (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) populations.. *Journal of Medical Entomology* , v. 37, n.6, p. 872-877, 2000. DIAS, João Carlos Pinto ; DIOTAIUTI, Lileia . Editorial.. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)* , Rio de Janeiro, RJ, v. 16, n.2, p. 4, 2000. DIOTAIUTI, Lileia ; FARIA JUNIOR, O. F. ; CARNEIRO, F. C. E. ; DIAS, João Carlos Pinto ; PIRES, Herton Helder Rocha ; SCHOFIELD, C. J. . Operational aspects of *Triatoma brasiliensis* control.. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)* , Rio de Janeiro, RJ, v. 16, n.2, p. 61-67, 2000. LORENZO, Marcelo Gustavo ; GUARNERI, Alessandra Aparecida ; PIRES, Herton Helder Rocha ; DIOTAIUTI, Lileia ; LAZZARI, C. R. . Microclimatic properties of the *Triatoma brasiliensis* habitat.. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)* , Rio de Janeiro, RJ, v. 16, n.2, p. 69-74, 2000. PANZERA, F. ; PÉREZ, R. ; NICOLINI, P. ; HORNOS, S. ; COSTA, J. ; BORGES, É. C. ; DIOTAIUTI, Lileia ; SCHOFIELD, C. J. . Chromosome homogeneity in populations of *Triatoma brasiliensis* Neiva 1911 (Hemiptera - Reduviidae - Triatominae).. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)* , Rio de Janeiro, RJ, v. 16, n.2, p. 83-88, 2000. BORGES, E. C. ; ROMANHA, Alvaro José ; DIOTAIUTI, Lileia . Use of Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD) in the populational study of *Triatoma brasiliensis* Neiva, 1911.. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)* , Rio de Janeiro, RJ, v. 16, n.2, p. 97-100, 2000. GUARNERI, Alessandra Aparecida ; CARVALHO, M. G. ; PEREIRA, M. H. ; DIOTAIUTI, Lileia . Biological potential of *Triatoma brasiliensis*.. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)* , Rio de Janeiro, RJ, v. 16, n.2, p. 101-104, 2000. LORENZO, Marcelo Gustavo ; MANRIQUE, Gabriel ; PIRES, Herton Helder Rocha ; SANCHEZ, M. G. B. ; DIOTAIUTI, Lileia ; LAZZARI, Claudio R. . Yeast culture volatiles as attractants for *Rhodnius prolixus*: electroantennogram responses and captures in yeast-baited traps.. *Acta Tropica* , Amsterdam, v. 72, p. 119-124, 1999. BORGES, Erika Carime ; PIRES, Herton Helder Rocha ; BARBOSA, Silvia Ermelinda ; NUNES, C. M. S. ; PEREIRA, Marcos Horácio ; ROMANHA, Alvaro José ; DIOTAIUTI, Lileia . Genetic variability in Brazilian triatomines and the risk of domiciliation.. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* , Rio de Janeiro, RJ, v. 94, n.1, p. 371-373, 1999. PIRES, Herton Helder Rocha ; BORGES, Erika Carime ; ANDRADE, R. E. ; LOROSA, E. S. ; DIOTAIUTI, Lileia . Peridomiliary infestation with *Triatoma sordida* Stal, 1859 in the county of Serra do Ramalho, Bahia, Brazil.. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* , Rio de Janeiro, RJ, v. 94, n.2, p. 147-149, 1999. DAN, A. ; PEREIRA, Marcos Horácio ; PESQUERO, J. L. ; DIOTAIUTI, Lileia ; BEIRÃO, P. S. L. . Action of the saliva of *Triatoma infestans* (Heteroptera: Reduviidae) on sodium channels.. *Journal of Medical Entomology* , v. 36, n.6, p. 875-879, 1999. SCHOFIELD, Christopher John ; DIOTAIUTI, Lileia ; DUJARDIN, Jean Pierre . The process of domestication in triatominae.. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* , Rio de Janeiro, RJ, v. 94, n.1, p. 375-378, 1999. DIOTAIUTI, Lileia ; AZEREDO, Bernardino Vaz de Melo ; BUSEK, S. C. U. ; FERNANDES, Alexandre José . Controle do *Triatoma Sordida* No Peridomicílio Rural do Município de Porteirinha, Minas Gerais, Brasil.. *Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health* , Washington, DC, USA, v. 3, n.1, p. 21-25, 1998. PEREIRA, M. H. ; PENIDO, C. M. ; MARTINS, M. S. ; DIOTAIUTI, Lileia . Comparative Kinetics Of Bloodmeal Intake By *Triatoma Infestans* And *Rhodnius Prolixus*, The Two Principal Vectors Of Chagas Disease.. *Medical and Veterinary Entomology*, v. 12, n.1, p. 84-88, 1998. DIAS, João Carlos Pinto ; DIOTAIUTI, Lileia . IWHO/TDR Technical report nº 811: small correction, proposal (Relatório técnico nº 811 da IWHO/TDR: pequena correção, proposta). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* , Uberaba, MG, v. 31, n.6, p. 582-583, 1998. DIOTAIUTI, Lileia . Alterações Ambientais e A Colonização Peridomiciliar Pelo *Triatoma Sordida* No Estado de Minas Gerais, Brasil. *Acta Toxicológica Argentina*, Argentina, v. 5, n.1, p. 15-62, 1997. PEREIRA, Marcos Horácio ; SOUZA, M. E. L. ; VARGAS, A. P. ; MARTINS, M. S. ; PENIDO, C. M. ; DIOTAIUTI, Lileia . Anticoagulant Activity Of *Triatoma Infestans* And *Panstrongylus Megistus* Saliva (Hemiptera/Triatominae). *Acta Tropica*, Amsterdam, The Netherlands, v. 61, n.3, p. 255-261, 1996. DIOTAIUTI, Lileia ; JURBERG, J. ; GALVÃO, C. ; ARAÚJO, H. S. ; PENIDO, C. M. ; CORRÊA, I. . Action Of Lufenuron, An Inhibitor Of Chitin Synthesis, On The Development Of *Triatoma Infestans* (Hemiptera, Reduviidae). *Entomologia y Vectores*, v. 3, n.1, p. 21-25, 1996. PEREIRA, M. H. ; PENIDO, C. M. ; MARTINS, M. S. ; DIOTAIUTI, Lileia . *Triatoma Infestans* Is More Efficient Than *Panstrongylus*

Megistus In Obtaining Blood Meals On Non Anaesthetized Mice. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz , Rio de Janeiro, RJ, v. 90, n.6, p. 765-767, 1995. DIOTAIUTI, Lileia ; PENIDO, C. M. ; PIRES, Herton Helder Rocha ; DIAS, João Carlos Pinto . Dinâmica da Alimentação e Dejeção do Triatoma Sordida. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical , Uberaba, MG, v. 28, n.3, p. 195-198, 1995. DIOTAIUTI, Lileia ; PEREIRA, A. S. ; LOIOLA, C. F. ; FERNANDES, Alexandre José ; SCHOFIELD, Christopher John ; DUJARDIN, Jean Pierre ; DIAS, João Carlos Pinto ; CHIARI, E. . Inter-Relation Of Sylvatic And Domestic Transmission Of Trypanosoma Cruzi In Areas With And Without Vectorial Transmission In Minas Gerais, Brazil.. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz , Rio de Janeiro, RJ, v. 90, n.4, p. 443-448, 1995. DIOTAIUTI, Lileia ; PAULA, O. R. ; FALCÃO, P. L. ; DIAS, João Carlos Pinto . Evaluation Of The Chagas Disease Vector Control In Minas Gerais, Brazil, With Special Reference To Triatoma Sordida. Bulletin of the Pan American Health Organization, Washington DC, USA, v. 28, n.3, p. 211-219, 1994. FERNANDES, Alexandre José ; DIOTAIUTI, Lileia ; DIAS, João Carlos Pinto ; ROMANHA, Alvaro José ; CHIARI, E. . Inter-Relações Entre Os Ciclos de Transmissão do Trypanosoma Cruzi No Município de Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ) , Rio de Janeiro, RJ, v. 10, n.4, p. 473-480, 1994. DIAS, João Carlos Pinto ; SCHOFIELD, Christopher John ; WANDERLEY, D. M. V. ; GARCIA, I. S. ; DIOTAIUTI, Lileia ; SALVATELLA, R. . Papel dos vetores secundários na transmissão da doença de Chagas.. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical , Uberaba, MG, v. 27, n.1, p. 59, 1994. DIOTAIUTI, Lileia ; LOIOLA, C. F. ; FALCÃO, P. L. ; DIAS, João Carlos Pinto . The ecology of Triatoma sordida in natural environments in two different regions of the state of Minas Gerais, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo , São Paulo, SP, v. 35, n.3, p. 237-245, 1993. DIOTAIUTI, Lileia . Role of Triatoma sordida in the epidemiology of Trypanosoma cruzi in the state of Minas Gerais, Brazil.. Acta Andina, v. 2, n.1, p. 115-116, 1993. DIOTAIUTI, Lileia ; PINTO, C. T. . Suscetibilidade biológica do Triatoma sordida e Triatoma infestans a deltametrina e a lambdacyhalotrina em condições de campo. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical , Uberaba, MG, v. 24, n.3, p. 151-155, 1991. DIOTAIUTI, Lileia ; CARNEIRO, M. ; LOIOLA, C. C. P. ; SILVEIRA NETO, H. V. ; COUTINHO, R. M. ; DIAS, João Carlos Pinto . Alternativas de controle do Triatoma sordida no Triângulo Mineiro. I. Borrifação parcial (intradomicílio) no município de Douradoquara, MG, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical , Uberaba, MG, v. 21, n.4, p. 199-203, 1988.

Contribuições :

Aprimoramento de métodos de controle de triatomíneos em áreas de vigilância (com infestação classicamente incluindo colônias de triatomíneos, ou caracterizadas pela invasão de adultos sem colonização) através de: a) Desenvolvimento de metodologias e análise de processos de reinfestação das casas após tratamento com inseticida ; b) Avaliar os serviços de saúde para desenvolver um sistema de associação dos dados entomológicos , com destaque para o sistema GAL, módulo animal, para organização e democratização das informações obtidas nos trabalhos de atividades do controle da Doença de Chagas. c) Caracterização da suscetibilidade de triatomíneos a inseticidas, de processos biológicos relacionados a resistência e busca de alternativas de controle em áreas com ocorrência de triatomíneos resistentes; d) Avaliação da ação de repelência e desenvolvimento de produtos que repelem a picada de triatomíneos, com identificação de receptores responsáveis pela ação de repelência no vetor.

Interações :

Dr. Marcos Horacio Pereira - Departamento de Parasitologia, ICB, UFMG Grupo Técnico para o Controle da Doença de Chagas - Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde Marcela Lencine Ferraz - Diretora de Vigilância Ambiental, Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais Janice Borba - Coordenadora da Epidemiologia da Gerência Regional de Saúde de Divinópolis, MG Maria Antonietta Versiani Dias de Britto - Gerente Gal Fiocruz, Coordenação de Laboratórios de Referência. VPPLR Fiocruz RJ Cristiane Mendes - Coordenadora do Programa de Implantação do GAL, FUNED, BH David E. Gorla - Universidad Nacional de Córdoba, Argentina Claudia Mendonça Bezerra - Coordenadora do Programa de Controle da Doença de Chagas, Secretaria Estadual de Saúde do Ceará.

Pesquisa Clínica em doença de Chagas - dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/9953598983232182

Protocolo: 2015.44.23061717

Status:

ACEITO

Unidade: INI **Setor:** Laboratório de Pesquisa
Clínica em doença de Chagas

Departamento:

LapClin Chagas

Líder: ANDRÉA
SILVESTRE DE SOUSA

E-mail:

andrea.silvestre@ini.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas)

Linha:

11.18. Manifestações cardiológicas da doença de Chagas e outras doenças infecciosas: diagnóstico, clínica, prognóstico e terapêutica

Trabalhos :

Integramos o conhecimento da área básica com estudo de testes diagnósticos (PCR), biomarcadores, marcadores prognósticos clínicos e ecocardiográficos, aplicando-os à nossa prática clínica no seguimento dos pacientes com doença de Chagas. Atuamos ainda em estudos clínicos de intervenção buscando novas terapêuticas ou avaliando a segurança dos tratamentos disponíveis na prática clínica. Como exemplos desses estudos, citamos algumas referências: 1. Brasil P, De Castro L, Hasslocher-Moreno A, Sangenis L, Braga J. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):337. 2. Hasslocher-Moreno, AM; Brasil, PEAA; Sousa, AS; Xavier, SS; Chambela, MC; Sperandio da Silva, GM. Safety of benznidazole use in the treatment of chronic Chagas' disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012;67:01. 3. Nascimento, Cesar Augusto; Gomes, Victor Augusto; Silva, Sabrina K; Santos, Carla Renata F; Chambela, Mayara C; Madeira, Fabiana S; Holanda, Marcelo T; Brasil, Pedro Emmanuel AA; Sousa, Andréa S; Xavier, Sergio S; Hasslocher-Moreno, Alejandro M; Cunha, Ademir B; Saraiva, Roberto M. Left Atrial and Left Ventricular Diastolic Function in Chronic Chagas Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013;26:1424-33. 4. Fares RC, Gomes J de A, Garzoni LR, Waghbi MC, Saraiva RM, Medeiros NI, Oliveira-Prado R, Sangenis LH, Chambela MC, de Araújo FF, Teixeira-Carvalho A, Damásio MP, Valente VA, Ferreira KS, Sousa GR, Rocha MO, Correa-Oliveira R. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are differentially expressed in patients with indeterminate and cardiac clinical forms of Chagas disease. *Infect Immun.* 2013 Oct;81(10):3600-8. 5. Silva, Gilberto Marcelo Sperandio; Mediano, Mauro Felipe Felix; Brasil, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano; Chambela, Mayara da Costa; Silva, Joyce Almeida; Sousa, Andrea Silvestre; Xavier, Sergio Salles; Costa, Andrea Rodrigues; Saraiva, Roberto Magalhães; Hasslocher-Moreno, Alejandro Marcel. A clinical adverse drug reaction prediction model for patients with Chagas disease treated with benznidazole. *Antimicrob. Agents Chemother* 2014: AAC.02842-14. 6. Alvarenga Americano do Brasil PE, Pereira de Souza A, Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Lambert Passos SR, de Fátima Ramos Moreira M, Santini de Oliveira M, Sperandio da Silva GM, Magalhães Saraiva R, Santos de Aguiar Cardoso C, de Sousa AS, Mediano MF, Bonecini de Almeida Mda G, da Cruz Moreira O, Britto C, de Araújo-Jorge TC. Selenium Treatment and Chagasic Cardiopathy (STCC): study protocol for a double-blind randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Oct 6;15:388. doi: 10.1186/1745-6215-15-388. 7. Souza AC, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, Sousa AS, Alvarenga Americano do Brasil PE, Saraiva RM, Xavier SS. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease. *Int J Cardiol.* 2015 May 6;187:700-4.

Contribuições :

O grupo é composto por pesquisadores, médicos (cardiologistas e infectologistas), farmacêuticos, educadores físicos, nutricionistas e estudantes de graduação e pós-graduação que têm por objetivo principal consolidar a boa prática no diagnóstico e acompanhamento clínico de uma coorte urbana de 1200 pacientes com doença de Chagas no estado do Rio de Janeiro. Atuamos através de um modelo de atendimento para o paciente com doença de Chagas, integrado ao SUS, destacando-se práticas de acolhimento e humanização; exames, testes e procedimentos diagnósticos; atenção farmacêutica integral e capacitação de recursos humanos comprometida com o desenvolvimento dos cuidados de saúde integrados, educando, disseminando informação e interagindo junto aos pacientes de forma pró-ativa, constituindo-se em um verdadeiro Serviço de Referência. Este é, portanto, um projeto contínuo de investigação de fatores clínicos e cardiológicos, avaliados a partir de pesquisas na área básica, com estudos de novos testes diagnósticos, biomarcadores, exames de imagem, integrando os dados à assistência, no verdadeiro entendimento da pesquisa translacional, avaliando incidência e prevalência de morbidades e mortalidade específicas na doença de Chagas, identificando preditores de progressão de doença cardíaca e morte. Resultados de publicações do grupo foram incorporados à rotina de acompanhamento de pacientes com doença de Chagas, em diretrizes nacionais e internacionais, além da participação ativa dos membros do grupo nos principais fóruns internacionais de discussão da doença, implementando o que acreditamos ser o ideal para a assistência – o atendimento integral ao paciente com doença de Chagas. A classificação vigente da cardiopatia chagásica crônica é de autoria do grupo, bem como a orientação de profilaxia de acidente vascular encefálico cardioembólico, presente na diretriz nacional e latino-americana de cardiopatia chagásica. Pretende-se com isso estimular em outros serviços o cuidado integral ao paciente com Chagas, disseminando o conhecimento adquirido na área básica e de assistência e capacitando outras unidades do

Sistema Único de Saúde no cuidado a esses pacientes.

Interações :

O grupo trabalha ativamente com outros grupos de pesquisa da Fiocruz (IOC) e em parceria com outras instituições como Instituto Nacional de Infectologia e Universidade Federal do Rio de Janeiro, além de integrar redes de pesquisa internacionais, como a Rede Íbero-Americana em doença de Chagas (Nepacha), a Rede Nacional de Coinfecção Chagas-HIV e parcerias de estudos com Médicos Sem Fronteiras (MSF) e Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi).

dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/9180585928311493

Protocolo: 2015.262.04111331 **Status:** ACEITO

Unidade: INCQS **Setor:** Laboratorio de Alimentos **Departamento:** Quimica

Líder: MARIA REGINA BRANQUINHO **E-mail:** regina.branquinho@incqs.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 16.5. Qualidade de medicamentos, alimentos e outros produtos utilizados pela população e que podem de alguma forma constituir fator de risco e agravo da saúde individual e coletiva

Trabalhos :

Desde 2010 o grupo vem trabalhando na IMPLANTAÇÃO DA TÉCNICA DE PCR PARA DETECÇÃO DE TRYPANOSOMA CRUZI EM POLPA DE AÇAÍ. BRANQUINHO, MARIA REGINA; FERREIRA, RENATA TROTTA BARROSO; CARDARELLI-LEITE, PAOLA. Use of real-time PCR to evaluate two DNA extraction methods from food. Ciência e Tecnologia de Alimentos (Impresso), v. 32, p. 112-118, 2012.

Contribuições :

Contribuir para o estudo da transmissão oral da doença de Chagas por meio da Implantação de técnicas moleculares para detecção de T.cruzi em alimentos por PCR e Real Time RT-PCR.

Interações :

ANVISA, Laboratórios Oficiais de Controle, Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde.

<http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/0407802162554334>

Protocolo: 2015.42.22124549

Status: ACEITO

Unidade: IOC

Setor:

Laboratório de
Biologia Celular

Departamento:

LBC/IOC, FIOCRUZ

Líder: RUBEM FIGUEIREDO
SADOK MENNA BARRETO

E-mail: rubemsadok@gmail.com

Programa: 1.1 - Doença de Chagas
(Fio-Chagas)

Linha: 17.5. Formulação, implementação, monitoramento e
avaliação de políticas e programas de saúde

Trabalhos :

Inúmeros trabalhos tem sido desenvolvidos por cada um dos grupos de trabalho (GT) nos quais o Fio-Chagas foi sub-dividido. Abaixo seguem algumas destes serviços e/ou linhas de atuação da equipe: GT Assistência ao paciente: - O Instituto Nacional de Infectologia (INI)/Fiocruz faz seguimento e presta serviços de saúde a uma coorte de cerca de 1000 pacientes residentes na área metropolitana do Rio de Janeiro e afastados da área endêmica há muitos anos. Por ser Centro de Referência para doença de Chagas, o INI/Fiocruz recebe pacientes encaminhados de Bancos de Sangue e outras unidades de saúde. Além disso, a Universidade de Pernambuco (UPE), a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) também possuem serviços especializados em doença de Chagas com coortes estruturadas e estão em parceria com o programa (vide itens subsequentes). GT Vigilância epidemiológica: - Monitoramento e detecção de vetores e reservatórios silvestres infectados nas diversas partes do país, bem como notificação de novos casos. GT medicamentos: - Desenvolvimento e validação de novos fármacos e alvos moleculares em ensaios pré-clínicos e clínicos. GT diagnóstico: - Desenvolvimento e validação de novas alternativas para o diagnóstico (testes rápidos e moleculares).

Contribuições :

GT Assistência ao paciente: - Sensibilizar, capacitar e atualizar diferentes atores sociais em parceria com as instâncias envolvidas em saúde e educação; - Elaborar e produzir recursos e material técnico-didático acerca da problemática da doença de Chagas para diferentes cenários sociais e contextos educativos. - Incentivar a investigação educativa visando o fortalecimento de projetos locais na área de saúde, educação e meio-ambiente. - Promover e fomentar ações conjuntas com as associações de pessoas portadoras de DC, buscando fortalecer e aprofundar o vínculo com a Federação Internacional de Associações de Pessoas Afetadas pela Doença de Chagas (FindeChagas). GT Vigilância epidemiológica: - Aprimorar a vigilância no SUS através de diagnóstico de situações, desenvolvimento e avaliação de ferramentas operacionais. GT Medicamentos: - Documentar a proposição de produção do benzonidazol por Farmanguinhos - Fomentar e estimular/articular parcerias em rede a realização de testes de toxicologia de segurança, biodisponibilidade, ensaios clínicos etc GT Diagnóstico e biomarcadores: - Desenvolvimento e validação de teste rápido - Desenvolvimento e validação de teste molecular duplex em formato de kit para diagnóstico/carga parasitária - Busca de biomarcadores utilizando Microarranjo de peptídeos - Monitorar o perfil de morbimortalidade e da infecção na população (Identificação de novos casos) - Inclusão de teste rápido em áreas prioritárias - estratégia ideal de expansão do diagnóstico a todos os infectados Ação translacional: - Avaliação de infecção natural em triatomíneos e mamíferos reservatórios por PCR em Tempo Real - Eficácia terapêutica de novos fármacos por PCR em Tempo Real - Utilização do teste rápido (lateral flow) para avaliação de mamíferos reservatórios - Utilização dos microarranjos de peptídeos e testes rápidos em outras redes (demais patógenos)

Interações :

GT Assistência ao paciente: - Interações INI, PROCAPE, UFRJ, UFMG, IEC, FindeChagas e SVS. GT Vigilância epidemiológica: - Interações INI, UFC, UnB e SVS GT medicamentos: - Interações UFSC e UFOP. Possibilidade de parcerias público-privadas. GT diagnóstico: - Interações INI, PROCAPE, UFMG, SVS, rede NHEPACHA. Necessidade de ampliação da coorte para validação dos produtos.

Grupo de P&D em Síntese de Organofluorados e Heterociclos para Doenças Negligenciadas, AIDS e Câncer -

<http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/6173165912589962>

Protocolo: 2015.230.02045103

Status: ACEITO

Unidade: Farmanguinhos

Setor: Lab. de Síntese
1

Departamento: Departamento de Síntese de
Fármacos

Líder: NUBIA BOECHAT

E-mail: boechat@far.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-
Chagas)

Linha: 26.3. Pesquisa e Desenvolvimento de fármacos
sintéticos

Trabalhos :

Boechat, Núbia; CARVALHO, ALCIONE S.; SALOMÃO, KELLY; CASTRO, SOLANGE L DE; ARAUJO-LIMA, CARLOS F.; MELLO, FRANCISCO VC; FELZENSZWALB, ISRAEL; AIUB, CLAUDIA AF; CONDE, TALINE RAMOS; ZAMITH, HELENA PS; SKUPIN, ROLF; HAUF, GÜNTER. Studies of genotoxicity and mutagenicity of nitroimidazoles: demystifying this critical relationship with the nitro group. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Online), v. 4, p. 00-00, 2015. CARVALHO, ALCIONE SILVA DE; SALOMÃO, KELLY; CASTRO, SOLANGE LISBOA DE; CONDE, TALINE RAMOS; ZAMITH, HELENA PEREIRA DA SILVA; CAFFARENA, ERNESTO RAÚL; HALL, BELINDA SUZETTE; WILKINSON, SHANE ROBERT; Boechat, Núbia. Megazol and its bioisostere 4H-1,2,4-triazole: comparing the trypanocidal, cytotoxic and genotoxic activities and their in vitro and in silico interactions with the Trypanosoma brucei nitroreductase enzyme. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso), v. 109, p. 315-323, 2014. FRANÇA, RODOLFO RODRIGO F.; CARVALHO, ALCIONE S. DE; BRANCO, FREDERICO S. C.; Pinto, Angelo C.; Boechat, Núbia. Potent Inhibitors of the Enzyme Sterol 14 α -demethylase Against. Revista Virtual de Química, v. 6, p. 1483-1516, 2014. HONORATO, S.B.; MENDONÇA, J. S.; Boechat, Núbia; OLIVEIRA, A. C.; Mendes Filho, J.; J. Ellena; AYALA, A. P.. Novel polymorphs of the anti-Trypanosoma cruzi drug benzimidazole. Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy (Print), v. 118, p. 389-394, 2014. MELLO, FRANCISCO V. C.; CARVALHO, ALCIONE S.; BASTOS, MÔNICA M.; BOECHAT, NUBIA; AIUB, CLAUDIA A. F.; FELZENSZWALB, ISRAEL. Evaluation of Genotoxic Effects of New Molecules with Possible Trypanocidal Activity for Chagas Disease Treatment. The Scientific World Journal, v. 2013, p. 1-8, 2013. CARVALHO, A. S.; MENNA-BARRETO, R.F.S.; ROMEIRO, N. C.; CASTRO, S.; BOECHAT, N.. Design, Synthesis and Activity Against Trypanosoma cruzi of Azaheterocyclic Analogs of Megazol. Medicinal Chemistry (Hilversum), v. 3, p. 460-465, 2007. CARVALHO, A. S.; BOECHAT, N.; D, G.; M., B.; A.C., P.. Synthesis and Trypanocidal Evaluation of New 5-[N-(3-(5-Substituted)-1,3,4-Thiadiazolyl)]Amino-1-Methyl-4-Nitroimidazoles. Letters in Drug Design & Discovery, v. 3, p. 98-101, 2006. BOECHAT, N.; CARVALHO, A. S.; E., F.; A.S., S.; O A, S. R.; A.C., P.. Novel nitroimidazoles with trypanocidal and cell growth inhibition activities. Cytobios: a prestige international biomedical research journal of cell biology, v. 105, p. 83-90, 2001.

Contribuições :

Apesar de vários esforços na busca de novos compostos com ação antichagásica, até hoje não existe nenhum fármaco eficaz contra o Trypanosoma cruzi na fase crônica. Para a fase aguda, o benzonidazol disponíveis é extremamente tóxico. Assim, a busca para o desenvolvimento de novas substâncias bioativas se faz necessária e urgente. Este projeto tem este objetivo, o desenvolvimento de novas substâncias com potencial atividade antichagásica com ausência de efeitos tóxicos. Os principais projetos incluem a busca de novos análogos de benzonidazol, de inibidores de nitroreductase, que não sejam mutagênicos e genotóxicos, e ainda biossíntese do ergosterol. A avaliação da atividade antichagásica in vitro e in vivo nas formas tripomastigotas sanguíneas de T. cruzi na cepa Y é feita em colaboração com a Dra. Kelly Salomão, Dra. Solange Lisboa Castro e Dra. Nazaré Soeiro do Laboratório de Biologia Celular no Instituto Oswaldo Cruz-FIOCRUZ. Além disso, ensaios de citotoxicidade (células L929) e atividade em modelo intracelular nas formas amastigota e tripomastigota de T. cruzi cepa Tulahuen, além de ensaios in vivo de toxicidade aguda e atividade contra a cepa Y de T. cruzi são realizados na Plataforma de Ensaios Pré-Clínicos de Triagem de Drogas Anti-Trypanosoma cruzi (PlaBio Tc) - RPT11F pelo Dr. Alvaro Romanha, Dr. Policarpo Ademar Sales Junior e Dra. Silvana Maria Fonseca Murta, no centro de Pesquisa Renné Rachou (Fiocruz Minas). Os ensaios de citotoxicidade e genotoxicidade são feitos em colaboração com a pesquisadora Dra. Helena Zamith do Instituto Nacional de Controle de Qualidade da Saúde- FIOCRUZ.

Interações :

O ensaio de mutagenicidade é feito em colaboração com a pesquisadora Dra. Claudia Aiub do Departamento de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, e com o pesquisador Dr. Israel Felzenszwalb do Departamento de Biofísica e Biometria, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Avaliação dos efeitos tóxicos de produtos, ambientes e serviços de interesse para a saúde. Endereço para acessar este espelho:

dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/7464038015122267

Protocolo: 2015.281.05072025

Status: ACEITO

Unidade: INCQS **Setor:** Toxicologia/Setor de Citotoxicidade e Genotoxicidade

Toxicologia/Setor de
Departamento: Citotoxicidade e Genotoxicidade

Líder: HELENA PEREIRA DA SILVA ZAMITH

E-mail:

helena.zamith@incqs.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas)

Linha:

26.3. Pesquisa e Desenvolvimento de fármacos sintéticos

Trabalhos :

Núbia Boechat , Alcione S Carvalho, Kelly Salomão, Solange L de Castro, Carlos F Araujo-Lima, Francisco VC Mello, Israel Felzenszwalb, Claudia AF Aiub, Taline Ramos Conde, Helena PS Zamith, Rolf Skupin, Günter Haufe. Studies of genotoxicity and mutagenicity of nitroimidazoles: demystifying this critical relationship with the nitro group. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 110 (4): 492-499, 2015. Alcione Silva de Carvalho, Kelly Salomão, Solange Lisboa de Castro, Taline Ramos Conde, Helena Pereira da Silva Zamith, Ernesto Raúl Caffarena, Belinda Suzette Hall, Shane Robert Wilkinson, Núbia Boechat. Megazol and its bioisostere 4H-1,2,4-triazole: comparing the trypanocidal, cytotoxic and genotoxic activities and their in vitro and in silico interactions with the Trypanosoma brucei nitroreductase enzyme. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 109 (3): 315-323, 2014.

Contribuições :

A partir do estudo de genotoxicidade de substâncias nitroimidazólicas análogas ao megazol através da parceria com o Departamento de Síntese de Fármacos de Farmanguinhos e o Laboratório de Biologia Celular do IOC da Fiocruz, espera-se contribuir para o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento de doença de Chagas.

Interações :

UERJ

Centro de Estudos de Biomoléculas Aplicadas à Saúde - Cebio, dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/0070578515803397

Protocolo: 2015.130.26041505

Status: ACEITO

Unidade: FIOCRUZ/RO **Setor:** Centro de Estudos de Biomoléculas Aplicadas a Saúde - CEBio

Departamento: Fiocruz Rondônia

Líder: LEONARDO DE AZEVEDO CALDERON

E-mail:

calderon@fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas)

Linha:

26.5. Bioprospecção e desenvolvimento de bioensaios

Trabalhos :

CALDERON, L.A. ; Silva, Alexandre de Almeida e ; Ciancaglini, P. ; Stabeli, R.G. . Antimicrobial peptides from Phylomedusa frogs: from biomolecular diversity to potential nanotechnologic medical applications. *Amino Acids* (Wien. Print), v. 40, p. 29-49, 2011. Rego, T. B. ; DIAZ, J. J. A. R. ; Caldeira, C. A. S. ; Grabner, A ; Stabeli, R.G. ; SOARES, ANDREIMAR M. ; GOMEZ, M. C. V. ; CALDERON, L.A. . Evaluation of trypanocidal activity from the venom of parotoid macroglands of *Rhinella schneideri* (Anura: Bufonidae). In: XLIII Annual Meeting of SBBq, 2014, Foz do Iguaçu. *Anais do XLIII Annual Meeting of SBBq, 2014*. Caldeira, C. A. S. ; DIAZ, J. J. A. R. ; Rego, T. B. ; Coutinho-Neto, Antonio ; AMARAL, J. L. ; SOUZA, R. D. ; GOMEZ, M. C. V. ; Stabeli, R.G. ; CALDERON, L.A. ; Soares, Andreimar M. . Evaluation of Trypanocidal Activity of Thermally Treated Bothrops atrox Snake Venom. In: XLIII Annual Meeting of SBBq, 2014, Foz do Iguaçu. *Anais do XLIII Annual Meeting of SBBq, 2014*. DIAZ, J. J. A. R. ; Kayano, Anderson M. ; Sobrinho, J.C. ; Stábeli, Rodrigo G. ; GOMEZ, M. C. V. ; VOURLIOTIS, S. ; Grabner, A ; SOARES, ANDREIMAR M. ; CALDERON, L.A. . In Vitro Trypanocidal Activity of Phospholipase A2 Isolated From Bothrops mattogrossensis Snake Venom. In: XLIII Annual Meeting of SBBq, 2014, Foz do Iguaçu. *Anais do XLIII Annual Meeting of SBBq, 2014*. DIAZ, J. J. A. R. ; GOMEZ, M. C. V. ; SANTIAGO, V. ; Kayano, Anderson M. ; Simoes-Silva, Rodrigo ; SOARES, ANDREIMAR M. ; Calderon, Leonardo de Azevedo . In Vitro trypanocidal activity of a Lectin isolated from Bothrops diporus snake venom. In: 13th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARASITOLOGY, 2014, Mexico City. In Vitro trypanocidal activity of a Lectin isolated from Bothrops diporus snake venom, 2014. Jorge Javier Alfonso Ruiz Díaz. Isolamento e caracterização bioquímica e funcional de fosfolipases A2 básicas do veneno de Bothrops mattogrossensis com potencial atividade antiparasitária. Início: 2014. Dissertação (Mestrado em Biologia Experimental) - Universidade Federal de Rondônia. (Orientador: Leonardo de Azevedo Calderon). Artigo do grupo sobre VHHs e SPR: PEREIRA, S. S. ; Moreira-Dill, L. S. ; MORAIS, M. S. S. ; PRADO, N. D. R. ; BARROSA, M. L. ; Gonçalves, G. ; Leonardo de A. Calderon ; Soares, A.M. ; Pereira-da-Silva, L.H. ; SANTOSC, C. N. D. ; Fernandes, C.F.C. ; Stábeli, Rodrigo G. . Novel Camelid Antibody Fragments Targeting Recombinant Nucleoprotein of *Araucaria hantavirus*: A Prototype for an Early Diagnosis of Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Plos One*, v. 9, p. e108067, 2014.

Contribuições :

Uso de venenos de anuros & serpentes, e extratos vegetais e análogos sintéticos de produtos naturais para busca de novos agentes anti-trypanosoma; Desenvolvimento de nanocorpos (VHHs) de camélideos contra proteínas de interesse para o desenvolvimento de kits diagnóstico e pesquisa; uso da tecnologia de ressonância plasmônica de superfície para busca ou reconhecimento de ligantes contra proteínas alvo de interesse

Interações :

Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), Universidade de São Paulo (USP), Universidade de Brasília (UnB), Universidade Federal do Tocantins (UFT), Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), Instituto Butantan, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC)

Quimica de Produtos Naturais Bioativos - dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/6023256663737057

Protocolo: 2015.56.24022126 **Status:** ACEITO
Unidade: CPqRR **Setor:** LQPN **Departamento:** Vice-Diretoria de Pesquisa

Líder: CARLOS LEOMAR ZANI **E-mail:** zani@cpqrr.fiocruz.br
Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 26.6. Triagem biológica de produtos naturais e substâncias sintéticas na busca de novos fármacos

Trabalhos :

Bernardes, L. S. C., C. L. Zani, et al. Trypanosomatidae Diseases: From the Current Therapy to the Efficacious Role of Trypanothione Reductase in Drug Discovery. *Curr. Med. Chem.*, v.20, n. Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved., p.2673-2696. 2013. Zani, C., E. Chiari, et al. Anti-plasmodial and anti-trypanosomal activity of synthetic naphtho[2,3-b]thiophen-4,9-quinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.5, n.12, DEC 1997, p.2185-2192. 1997. Zani, C. e A. Fairlamb. 8-methoxy-naphtho[2,3-b]thiophen-4,9-quinone, a non-competitive inhibitor of trypanothione reductase. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, v.98, n.4, JUN 2003, p.565-568. 2003. Campos, F. F., J. P. A. Sales, et al. Bioactive endophytic fungi isolated from *Caesalpinia echinata* Lam. (Brazilwood) and identification of beauvericin as a trypanocidal metabolite from *Fusarium* sp. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.0, n. Copyright (C) 2015 U.S. National Library of Medicine., p.0. 2015. Cota, B. B., L. H. Rosa, et al. Altenusin, a biphenyl isolated from the endophytic fungus *alternaria* sp., inhibits trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi*. *FEMS Microbiol. Lett.*, v.285, n. Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved., p.177-182. 2008. Ferreira, M. C., M. D. L. A. Vieira, et al. Molecular phylogeny, diversity, symbiosis and discover of bioactive compounds of endophytic fungi associated with the medicinal Amazonian plant *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae). *Biochem. Syst. Ecol.*, n. Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved., p. Ahead of Print. 2015. Godinho, V. M., L. E. Furbino, et al. Diversity and bioprospecting of fungal communities associated with endemic and cold-adapted macroalgae in Antarctica. *Isme Journal*, v.7, n.7, Jul, p.1434-1451. 2013. Lima, L. a. R. S., T. M. A. Alves, et al. In vitro cytotoxic, antifungal, trypanocidal and leishmanicidal activities of acetogenins isolated from *Annona cornifolia* A. St. -Hil. (Annonaceae). *Anais Da Academia Brasileira De Ciencias*, v.86, n.2, Jun, p.829-839. 2014. Mota, T., A. C. R. Vitta, et al. A multi-species bait for Chagas disease vectors. *PLoS Negl Trop Dis*, v.8, n. Copyright (C) 2015 U.S. National Library of Medicine., p.e2677. 2014. Renata B. De, O., Z. Carlos L, et al. Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de arilfuranos como inibidores da enzima tripanotiona redutase Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of arylfurans as potential trypanothione reductase inhibitors. *Quím. Nova*, v.31, n.2, 2008, p.261-267. 2008. Rosa, L. H., B. B. Cota, et al. Antifungal and other Biological Activities from *Oudemansiella canarii* (Basidiomycota). *World J. Microbiol. Biotechnol.*, v.21, n. Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved., p.983-987. 2005. Santiago, I. F., T. M. A. Alves, et al. Leishmanicidal and antitumoral activities of endophytic fungi associated with the Antarctic angiosperms *Deschampsia antarctica* Desv. and *Colobanthus quitensis* (Kunth) Bartl. *Extremophiles*, v.16, n.1, Jan, p.95-103. 2012.

Contribuições :

Realizar fracionamento biomonitorado de extratos de plantas e fungos; disponibilizar a coleção de extratos (14 mil extratos) para novos ensaios biológicos; síntese de substâncias para triagem em ensaios biológicos

Interações :

Laboratório de Parasitologia Celular e Molecular-CPQRR (plataforma de bioensaios com *T. cruzi*) Laboratório de Protozoologia - UFSC College of Life Sciences, University of Dundee, Dundee - Prof. Alan Fairlamb Griffith University - Eskitis Institute for Drug Discovery - Dr. Vicky Avery

Interação Trypanosoma cruzi-cardiomiócito - <http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/3037788503361884>

Protocolo: 2015.143.26072417 **Status:** ACEITO
Unidade: IOC **Setor:** Ultraestrutura Celular **Departamento:** Não se aplica
Líder: MIRIAN CLAUDIA DE SOUZA PEREIRA **E-mail:** mirian@ioc.fiocruz.br
Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 26.6. Triagem biológica de produtos naturais e substâncias sintéticas na busca de novos fármacos

Trabalhos :

- Vieira DF, Choi JY, Calvet CM, Siqueira-Neto JL, Johnston JB, Kellar D, Gut J, Cameron MD, Mckerrow JH, Roush WR, Podust LM. 2014 Binding mode and potency of N-indolyloxopyridinyl-4-aminopropanyl-based inhibitors targeting Trypanosoma cruzi CYP51. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(23):10162-75. FI= 5.48 - Calvet, C. M., Vieira, D. F., Choi, J. Y., Kellar, D., Cameron, M. D., Siqueira-Neto, J. L., Gut, J., Lin, L., Khan, S., Mckerrow J., Roush, W.R., Podust, L. M. 2014. 4-aminopyridyl-based CYP51 inhibitors as anti-Trypanosoma cruzi drug leads with improved pharmacokinetic profile and in vivo potency. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(16):6989-7005. FI= 5.48 - Choi, J. Y., Calvet, C. M., Vieira, D. F., Gunatilleke S., Cameron, M. D., Mckerrow, J., Podust, Larissa M., Roush, W.R. 2014. R-Configuration of 4-Aminopyridyl-Based Inhibitors of CYP51 Confers Superior Efficacy Against Trypanosoma cruzi. *Acs Med Chem Lett* 5: 434-439. FI=3.12 - Choy, Jonathan W., Bryant, Clifford, Calvet, Claudia M., Doyle, Patricia S., Gunatilleke, Shamila S., Leung, Siegfried S. F., Ang, Kenny K. H., Chen, Steven, Gut, Jiri, Osés-Prieto, Juan A., Johnston, Jonathan B., Arkin, Michelle R., Burlingame, Alma L., Taunton, Jack, Jacobson, Matthew P., Mckerrow, James M., Podust, Larissa M., Renslo, Adam R. 2013. Chemical-biological characterization of a cruzain inhibitor reveals a second target and a mammalian off-target. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 9: 15-25. FI=2.801 - Choi, J. Y., Calvet, C. M., Gunatilleke, Shamila S., Ruiz, C., Cameron, M. D., Mckerrow, James M., Podust, L. M., Roush, W.R. 2013. Rational Development of 4-Aminopyridyl-Based Inhibitors Targeting Trypanosoma cruzi CYP51 as Anti-Chagas Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 56: 7651-7668. FI=5.614 - Gunatilleke S., Calvet, C. M., Johnston, J. B., Chen, C., Erenburg, G., Gut, J., Engel, J.C., Ang, K. K. H., Mulvaney, J., Chen, S., Arkin, M. R., Mckerrow, Podust, L. M. 2012. Diverse Inhibitor Chemotypes Targeting Trypanosoma cruzi CYP51. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6: e1736. FI=4.569 - Oliveri B.P., Molina J.T., Castro, S. L., Pereira, Mirian C. S., Calvet, C. M., Urbina, J. A., Araújo-Jorge, T. C. 2010. A comparative study of Posaconazole and Benznidazole in the prevention of heart damage and promotion of trypanocidal immune response in a murine model of Chagas disease. *International Journal of Antimicrobial Agents* 36: 79-83. FI=4.415 - Adesse, D., Meirelles Azzam, E., De Nazareth L. Meirelles, M., Urbina, J. A., Garzoni, L. R. 2010. Amiodarone Inhibits Trypanosoma cruzi Infection and Promotes Cardiac Cell Recovery with Gap Junction and Cytoskeleton Reassembly In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55: 203-210. FI=4.565

Contribuições :

A triagem de produtos naturais e/ou compostos sintéticos contra Trypanosoma cruzi é uma linha de pesquisa ascendente do laboratório de Ultraestrutura Celular. Atualmente, estamos estabelecendo ensaios de avaliação da atividade de compostos químicos sobre a forma amastigota do T. cruzi utilizando análise baseada em imagens com o equipamento Image Express (Molecular Devices). Também estamos validando métodos de triagem de tripomastigotas baseado em indicadores de viabilidade. Assim, avaliamos a atividade tripanocida de diferentes classes de compostos sintéticos, como derivados triazólicos, derivados de 1,4 naftoquinona e quinolinas, inibidores da biossíntese de ergosterol (enzima C14 α -demetilase - CYP51) e inibidores das glicosidases do T. cruzi.

Interações :

Estes projetos contam com a colaboração de grupos nacionais, incluindo intra-institucional (Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos, IOC-Fiocruz) e inter-institucional (Laboratório de Interação celular e molecular e Departamento de Química Orgânica - UFF), e internacional (University of California, EUA).

Bioquímica Experimental e Computacional de Fármacos -

dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/8893332727766074

Protocolo: 2015.157.27062526

Status:

ACEITO

Unidade: IOC **Setor:** Laboratório de Bioquímica Experimental e Computacional de Fármacos **Departamento:** .

Líder: FLORIANO PAES SILVA JUNIOR **E-mail:** floriano@ioc.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 26.6. Triagem biológica de produtos naturais e substâncias sintéticas na busca de novos fármacos

Trabalhos :

Menna-Barreto, R. F. S.; Belloze, K. T.; Perales, J.; Silva-Jr, F. P. Proteomic and Bioinformatic Analysis of Trypanosoma cruzi Chemotherapy and Potential Drug Targets: New Pieces for an Old Puzzle. Current Drug Targets (Print), v. 15, p. 255-271, 2014.

Contribuições :

O LaBECFar tem expertise em múltiplas áreas: bioquímica, química medicinal, biologia computacional e de sistemas, biologia celular, biologia molecular estrutural e modelagem molecular. O LaBECFar tem como principal característica a interlocução entre metodologias experimentais e computacionais em bioquímica para avançar o conhecimento sobre o mecanismo de ação e a relação estrutura-função de fármacos e seus alvos biológicos. Assim, a interdisciplinaridade é parte intrínseca de todos os projetos conduzidos pelo grupo. Do ponto de vista tecnológico, o LaBECFar dedica-se ao desenvolvimento de ensaios em alta vazão para a triagem bioquímica e fenotípica de bibliotecas químicas para a descoberta de novos arca-bouços moleculares com potencial aplicação como fármacos ou sondas químicas. Outra característica do laboratório é que este não está limitado a um modelo biológico específico, sendo capaz de empregar seu know-how a uma grande variedade de sistemas biológicos e agravos à saúde humana. Assim, os projetos desenvolvidos no LaBECFar possuem aplicação em doenças tropicais negligenciadas (helmintoses e protozoonoses), mas também em doenças neuro- e crônico-degenerativas (câncer, diabetes, patologias angiogênese-dependentes e patologias decorrentes de defeitos no envelamento proteico). No contexto deste PPT, atualmente coordenamos um projeto em rede composto por um grupo de pesquisadores emergentes do Rio de Janeiro (Edital FAPERJ) que visa investigar o potencial de enzimas ativas sobre carboidratos de T. cruzi para o desenvolvimento de novos fármacos anti-chagásicos. Além disso, nosso grupo tem aplicado e desenvolvido ferramentas de bioinformática para a análise do genoma destes parasitos buscando alvos prioritários para o desenho de fármacos

Interações :

Prof. Vitor Francisco Ferreira, Instituto de Química, UFF. Prof.a Sabrina Baptista Ferreira, Instituto de Química, UFRJ.

Otacilio da Cruz Moreira - Biologia Molecular e Doenças Endêmicas

(dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/692232422200037)

Protocolo: 2015.93.26105813 **Status:** ACEITO

Unidade: IOC **Sector:** Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas **Departamento:** Não se aplica

Líder: OTACILIO DA CRUZ MOREIRA **E-mail:** otacilio@ioc.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 27.4. Pesquisa, Desenvolvimento e aplicação de metodologias de isolamento de agentes infecciosos, e do diagnóstico sorológico e molecular de doenças parasitárias

Trabalhos :

JUAN CARLOS RAMÍREZ, CAROLINA INÉS CURA, OTACILIO DA CRUZ MOREIRA et al. Analytical validation of qPCR methods for quantification of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *Journal of Molecular Diagnostics* (in press) MELO, MYLLENA F ; Moreira, Otacilio C ; TENÓRIO, PRISCILA ; LORENA, VIRGINIA ; LORENA-REZENDE, IZAURA ; JÚNIOR, WILSON OLIVEIRA ; GOMES, YARA ; BRITTO, CONSTANÇA . Usefulness of real time PCR to quantify parasite load in serum samples from chronic Chagas disease patients. *Parasites & Vectors*, v. 8, p. 154, 2015. PORRAS, A. I. ; YADON, Z. E. ; ALTICHEH, J. ; BRITTO, C ; CHAVES, G. C. ; FLEVAUD, L. ; MARTINS-FILHO, O. ; RIBEIRO, I. ; SCHIJMAN, A. ; SHIKANAI-YASUDA, M. A. ; SOSA-ESTANI, S. ; STOBBAERTS, E. ; ZICKER, F. . Target Product Profile (TPP) for Chagas Disease Point-of-Care Diagnosis and Assessment of Response to Treatment. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (Online), v. 9, p. e0003697, 2015. BRASIL, P. E. A. A. ; SOUZA, A. P. ; HASSLOCHER-MORENO, A. M. ; XAVIER, S. S. ; PASSOS, S. R. L. ; MOREIRA, M. F. R. ; OLIVEIRA, M. S. ; SILVA, G. M. S. ; SARAIVA, R. M. ; CARDOSO, C. S. A. ; SOUSA, A. S. ; MEDIANO, M. F. F. ; ALMEIDA, M. G. B. ; MOREIRA, O. C. ; BRITTO, C ; ARAUJO-JORGE, T. C. . Selenium Treatment and Chagasic Cardiopathy (STCC): study protocol for a double-blind randomized controlled trial. *Trials* (London), v. 15, p. 388, 2014. MOREIRA, O. C. ; RAMIREZ, J. D. ; VELAZQUEZ, E. ; MELO, M. F. A. D. ; FERREIRA, C. L. ; GUHL, F. ; SOSA-ESTANI, S. ; MARIN-NETO, J. A. ; MORILLO, C. ; BRITTO, C . Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: A substudy from the BENEFIT trial. *Acta Tropica*, v. 125, p. 23-31, 2013. Lima, Marli M. ; Sarquis, Otilia ; Oliveira, Tiago Guedes de ; Gomes, Taís F. ; Coutinho, Carolina ; Daflon-Teixeira, Natália F. ; Toma, Helena K. ; BRITTO, C ; Teixeira, Bernardo R. ; D Andrea, Paulo S. ; Jansen, Ana M. ; Bóia, Marcio N. ; Carvalho-Costa, Filipe A. . Investigation of Chagas disease in four periurban areas in northeastern Brazil: epidemiologic survey in man, vectors, non-human hosts and reservoirs. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 106, p. 143-149, 2012. Schijman, Alejandro G. Bisio, Margarita Orellana, Liliana Sued, Mariela Duffy, Tomás Mejía Jaramillo, Ana M. Cura, Carolina Auter, Frederic Veron, Vincent Qvarnstrom, Yvonne Deborggraeve, Stijn Hjar, Gisely Zulantay, Inés Lucero, Raúl Horacio Velazquez, Elsa Tellez, Tatiana Sanchez Leon, Zunilda Galvão, Lucia Nolder, Debbie Monje Rumi, María Levi, José E. Ramirez, Juan D. Zorrilla, Pilar Flores, María Jercic, Maria I. , et al. ; International Study to Evaluate PCR Methods for Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (Online), v. 5, p. e931, 2011. Marin-Neto ; Rassi Jr A ; MORILLO, C. A. ; AVEZUM, A. ; CONNOLLY, S. J. ; SOSA-ESTANI, S. ; ROSAS, F. ; YUSUF, S. ; BRITTO, C ; BENEFIT INVESTIGATORS, C. B. A. B. . Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *The American Heart Journal*, v. 156, p. 37-43, 2008. BORGES-PEREIRA, J. ; SARQUIS, O. ; ZAUZA, P. L. ; BRITTO, C ; LIMA, M. . Epidemiologia da doença de Chagas em quatro localidades rurais de Jaguaruana, Estado do Ceará. Soroprevalência da infecção, parasitemia e aspectos clínicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, p. 345-351, 2008. POMPILIO, M. A. ; DORVAL, M. E. M. C. ; CUNHA, R. V. ; BRITTO, C ; PEREIRA, J. B. . Epidemiological, clinical and parasitological aspects of Chagas' disease in Mato Grosso do Sul State, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, n.6, p. 473-478, 2005. PEREIRA, J. B. ; CASTRO, J. A. F. ; RAMOS JR, A. ; CAMPO, J. H. F. ; NOGUEIRA, J. S. ; ZAUZA, P. L. ; MARQUES, P. ; CARDOSO, M. A. ; BRITTO, C ; ARAUJO, A. J. G. . Estudo da infecção e morbidade da doença de Chagas no município de João Costa - Parque Nacional Serra da Capivara, Piauí, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasil, v. 35, n.4, p. 315-322, 2002. BRITTO, C ; CARDOSO, M. A. ; SILVEIRA, C. ; MACÉDO, V. ; FERNANDES, O. . Polymerase chain reaction as a laboratorial tool to evaluate parasitological cure in Chagas disease after specific treatment . *Medicina* (Buenos Aires), Buenos Aires, v. 59, n.2, p. 176-178, 1999. BRITTO, C ; CARDOSO, M. A. ; VANNI, M. C. M. ; HASSLOCHER, A. M. ; XAVIER, S. S. ; OELEMANN, W. ; SANTORO, A. ; PIRMEZ, C. ; MOREL, C. M. ; WINCKER, P. . Polymerase Chain Reaction Detection of *Trypanosoma cruzi* in Human Blood Samples as a Tool for Diagnosis and Treatment Evaluation. *Parasitology* (London. Print), Inglaterra, v. 110, p. 241-247, 1995. BRITTO, C ;

CARDOSO, M. A. ; RAVEL, C. ; SANTORO, A. ; PEREIRA, J. B. ; COURA, J. R. ; MOREL, C. M. ; WINCKER, P. . Trypanosoma cruzi: Parasite Detection and Strain Discrimination in Chronic Chagasic Patients From North-Eastern Brazil Using PCR Amplification of Kinetoplast DNA and Non-Radioactive Hybridization . Experimental Parasitology, Holanda, v. 81, p. 462-471, 1995. WINCKER, P. ; BRITTO, C ; PEREIRA, J. B. ; CARDOSO, M. A. ; OELEMANN, W. ; MOREL, C. M. . Use of a Simplified Polymerase Chain Reaction Procedure to Detect Trypanosoma cruzi in Blood Samples from Chronic Chagasic Patients in a Rural Endemic Area. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Holanda, v. 51, n.6, p. 771-777, 1994. WINCKER, P. ; BOSSENO, M. F. ; BRITTO, C ; YAKSIC, N. ; CARDOSO, M. A. ; MOREL, C. M. ; BRENIERE, S. F. . High Correlation Between Chagas' Disease Serology and PCR- Based Detection of Trypanosoma cruzi Kinetoplast DNA in Bolivian Children Living in an Endemic Area. FEMS Microbiology Letters, v. 124, p. 419-424, 1994.

Contribuições :

1) Desenvolvimento de um kit de PCR em Tempo Real Quantitativa (Sistema TaqMan Triplex) para o Diagnóstico e Avaliação de Eficácia Terapêutica na Doença de Chagas. O protótipo de kit gerado neste projeto representará um grande avanço nas metodologias de qPCR atualmente empregadas, e poderá servir como uma ferramenta de diagnóstico molecular para auxiliar em estudos de avaliação de drogas para o tratamento da Doença de Chagas. Em parceria com o Instituto de Biologia Molecular do Paraná, estaremos produzindo lotes piloto/protótipos do potencial kit de diagnóstico, atendendo todos os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPFs), permitindo a realização de um robusto estudo de avaliação, possivelmente multicêntrico, visando reunir os resultados técnicos necessários para solicitação de registro junto a ANVISA/MS. Coordenação: Constança Britto 2) Relação entre genótipos e carga parasitária de Trypanosoma cruzi em pacientes portadores da Doença de Chagas crônica com diferentes manifestações clínicas. Neste projeto, pretendemos utilizar as atuais metodologias moleculares para realizar a tipagem molecular do parasito diretamente de amostras pacientes, buscando descrever as subpopulações circulantes e a carga parasitária em pacientes portadores da Doença de Chagas crônica de diferentes regiões do Brasil, e apresentando diferentes manifestações clínicas (cardíaca, digestiva e indeterminada). Com isso, investigaremos as possíveis correlações entre as Unidades de Tipagem Discretas (DTUs) de T. cruzi, parasitemia e apresentação clínica da Doença de Chagas. Coordenação: Otacilio Moreira

Interações :

- McMaster University - Population Health Research Institute. Projeto: Benznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis Pilot (BENEFIT). Descrição: Estudo clínico randomizado, duplo cego controlado por placebo, que integra uma rede de países sul americanos visando avaliar clínica e parasitologicamente o impacto do tratamento tripanocida com Benznidazol, na prevenção da doença de Chagas cardíaca e morte. Nesta rede atuamos como Centro Brasileiro responsável pela realização de testes de PCR no monitoramento da parasitemia em pacientes crônicos cardíacos tratados com Benznidazol, assistidos em 16 diferentes centros clínicos do país. Além do Brasil, participam Argentina, Colômbia, Bolívia e El Salvador - Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular, "Dr. Héctor N. Torres" (INGEBI). Colaboração com o grupo de pesquisa chefiado pelo Dr. Alejandro G. Schijman. Descrição: Participamos da organização de dois workshops de validação da PCR convencional e PCR em Tempo Real para o diagnóstico molecular e quantificação da carga parasitária na Doença de Chagas. Além disso, o grupo nos auxiliou na padronização da genotipagem de T. cruzi em amostras de pacientes portadores da doença de Chagas no Brasil.

Bioquímica de Proteínas e Peptídeos (dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/1912544051145653)

Protocolo: 2015.164.28020441 **Status:** ACEITO

Unidade: CDTS **Setor:** Bioquímica de Proteínas e Peptídeos **Departamento:** IOC

Líder: SALVATORE GIOVANNI DE SIMONE **E-mail:** dsimone@cdts.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 27.6. Pesquisa, Desenvolvimento de novas tecnologias para diagnósticos rápidos, miniaturizados, automação, moleculares, biossensores, nanotecnologias para diagnóstico

Trabalhos :

1-Santos-Pinto JRA, Santos LD, Arcuri HA, Menegasso ARS, Napoleão-Pêgo P, Santos KS, Castro FM, Kalil JE, De-Simone SG, Palma MS. B-cell linear epitopes mapping of antigen-5 allergen from *Polybia paulista* wasp venom. *J Allergy Clinical Immunol* 135(1)264-267.e8, 2015. 2-Gasparotto J; Senger MR; Kunzler A; Degrossoli A; De-Simone SG; Bortolin RC; Somensi N; Girardi CS; De-Souza CSF; Calabrese KS; Dal-Pizzol F. Moreira JF; Silva-JR, FP; Gelain DP. Increased tau phosphorylation and receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in the brain of mice infected with *Leishmania amazonensis*. *Brain, Behavior Immun* 43, 37–45, 2015. 3-Guedes LM, Chaves SP, Gomes DCO, Rossi-Bergman B, De-Simone SG. Serine proteases and vaccines against leishmaniasis: A dual role. *J Vaccines Vaccin* 6:1, 2015. 4-Silva1 FR, Navarro MBA, Saísse1 AO, Elias B, Soares C, De Simone SG. Forum on Science and health training program for neglected and re-emerging diseases. *J Biosafety Health Educ* 2:126, 2014. 5-De-Simone SG, Napoleão-Pêgo P, Teixeira-Pinto LAL, Melgarejo AR, Aguiar AS, Provence-Jr DW (2014). IgE and IgG epitope mapping by microarray peptide-immunoassay reveals the importance and diversity of the immune response to the IgG3 equine immunoglobulin. *Toxicon* 78: 83-93, 2014 6-De-Simone SG; Pêgo PN; Provence JR DW. Mayaro virus disease: An emerging mosquito-borne zoonosis. *J. Human Virol & Retrovirol* 1: 18-28, 2014. 7- de Mattos-Guedes HL; da Silva-Costa BL; Chaves SP; Gomes DCO; Nosanchuk JD; De Simone SG; Rossi-Bergmann B. Intranasal vaccination with extracellular serine proteases of *Leishmania amazonensis* confers protective immunity to BALB/c mice against infection. *Parasit Vectors* 7: 448-454, 2014. 8-Silva FR, Napoleão-Pêgo P, De-Simone SG. Identification of linear B epitopes of pertactin of *Bordetella pertussis* induced by immunization with whole and acellular vaccine. *Vaccine* 32:6251-6258, 2014. 9. FREITAS, TATIANNY A. ; Mattos, Alessandra B. ; SILVA, BÁRBARA V. M. ; Dutra, Rosa F. . Amino-Functionalization of Carbon Nanotubes by Using a Factorial Design: Human Cardiac Troponin T Immunosensing Application. *BioMed Research International* , v. 2014, p. 1-9, 2014. Citações: 1 10. BRONDANI, DANIELA ; PIOVESAN, JAMILLE VALÉRIA ; WESTPHAL, EDUARD ; GALLARDO, HUGO ; Dutra, Rosa Fireman ; SPINELLI, ALMIR ; VIEIRA, IOLANDA C . Label-free electrochemical immunosensor based on ionic organic molecule and chitosan-stabilized gold nanoparticles for the detection of cardiac troponin T. *Analyst (London. 1877. Print)* , v. 01, p. 02-2, 2014. 11. Moreira, Felismina T.C. ; Dutra, Rosa F. ; NORONHA, JOÃO P.C. ; FERNANDES, JOÃO C.S. ; Sales, M. Goreti F. Novel biosensing device for point-of-care applications with plastic antibodies grown on Au-screen printed electrodes. *Sensors and Actuators. B, Chemical* , v. 182, p. 733-740, 2013. Citações: 3| 3 12. SILVA, BÁRBARA V.M. ; Cavalcanti, Igor T. ; SILVA, MÍZIA M.S. ; Dutra, Rosa F. . A carbon nanotube screen-printed electrode for label-free detection of the human cardiac troponin T. *Talanta (Oxford)* , Volume 117, 15 December 2013, Pages 431–437. 13. Mattos, Alessandra B. ; FREITAS, TATIANNY A. ; Kubota, Lauro T. ; Dutra, Rosa F. . An o-aminobenzoic acid film-based immunoelectrode for detection of the cardiac troponin T in human serum. *Biochemical Engineering Journal* , v. 71, p. 97-104, 2013. Citações: 4 14. Mattos, A.B. ; Freitas, T.A. ; Silva, V.L. ; Dutra, R.F. . A dual quartz crystal microbalance for human cardiac troponin T in real time detection. *Sensors and Actuators. B, Chemical* , v. 161, p. 439-446, 2012. Citações: 15 | 9 15. Gomes-Filho, S.L.R. ; Dias, A.C.M.S. ; Silva, M.M.S. ; Silva, B.V.M. ; Dutra, R.F. . A carbon nanotube-based electrochemical immunosensor for cardiac troponin T. *Microchemical Journal (Print)* , v. 01, p. 13-010, 2012. Citações: 8| 8 16. Fonseca, Rosana A. S. ; Ramos-Jesus, Joilson ; Kubota, Lauro T. ; Dutra, Rosa F. . A Nanostructured Piezoelectric Immunosensor for Detection of Human Cardiac Troponin T. *Sensors (Basel)* , v. 11, p. 10785-10797, 2011. Cit 17. Moreira, Felismina T.C. ; Dutra, Rosa F. ; Cunha, Alexandre L. ; Noronha, Joao P.C. ; Sales, M. Goreti F. . Artificial antibodies for troponin T by its imprinting on the surface of multiwalled carbon nanotubes: Its use as sensory surfaces. *Biosensors & Bioelectronics* , v. 28, p. 243-250, 2011. Citações: 23| 21 18. Silva, Bárbara V.M. ; Cavalcanti, Igor T. ; Mattos, Alessandra B. ; Moura, Patrícia ; Sotomayor, Maria Del Pilar T. ; Dutra, Rosa F. . Disposable immunosensor for human cardiac troponin T based on streptavidin-microsphere modified screen-printed electrode. *Biosensors & Bioelectronics* , v. 26, p. 1062-1067, 2010. Citações: 20| 21

Contribuições :

Desenvolvimento de biossensores para diagnóstico rápido tipo "point of care" para diferentes organismos patogênicos

Interações :

Anabela Cordeiro da Silva-REPUBLICA PORTUGUESA James Lewis Wardell-INGLATERRA Hércules de Moura-
EUA Universidade Federal do Rio de Janeiro Rosa Fireman Dutra-Universidade Federal de Pernambuco

Desenvolvimento de reagentes, insumos e equipamentos para Diagnóstico.

dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/2028961948989898

Protocolo: 2015.263.04111841

Status: ACEITO

Unidade: ICC

Sector:

Laboratório de Genômica

Departamento:

Instituto Carlos Chagas

Líder: MARCO AURÉLIO KRIEGER

E-mail: mkrieger@fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas)

Linha:

4.3. Biologia, bioquímica e biologia molecular de parasitos e a sua interação com células e hospedeiros

Trabalhos :

1: Graça-de Souza VK, Monteiro-Góes V, Manque P, Souza TA, Corrêa PR, Buck GA, Ávila AR, Yamauchi LM, Pinge-Filho P, Goldenberg S, Krieger MA, Yamada-Ogatta SF. Sera of chagasic patients react with antigens from the tomato parasite *Phytomonas serpens*. *Biol Res.* 2010;43(2):233-41. doi: /S0716-97602010000200011. Epub 2010 Sep 24. PubMed PMID: 21031268. 2: Foti L, Fonseca Bde P, Nascimento LD, Marques Cde F, da Silva ED, Duarte CA, Probst CM, Goldenberg S, Pinto AG, Krieger MA. Viability study of a multiplex diagnostic platform for Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009 Jul;104 Suppl 1:136-41. PubMed PMID: 19753468. 3: Gadelha AA, Verçosa AF, Lorena VM, Nakazawa M, Carvalho AB, Souza WV, Ferreira AG, Silva ED, Krieger MA, Goldenberg S, Gomes YM. Chagas' disease diagnosis: comparative analysis of recombinant ELISA with conventional ELISA and the haemagglutination test. *Vox Sang.* 2003 Oct;85(3):165-70. PubMed PMID: 14516446. 4: Silva ED, Pereira VR, Gomes JA, Lorena VM, Cançado JR, Ferreira AG, Krieger MA, Goldenberg S, Correa-Oliveira R, Gomes YM. Use of the EIE-recombinant-Chagas-biomanguinhos kit to monitor cure of human Chagas' disease. *J Clin Lab Anal.* 2002;16(3):132-6. PubMed PMID: 11968049. 5: Gomes YM, Pereira VR, Nakazawa M, Rosa DS, Barros MD, Ferreira AG, Silva ED, Ogatta SF, Krieger MA, Goldenberg S. Serodiagnosis of chronic Chagas infection by using EIE-Recombinant-Chagas-Biomanguinhos kit. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001 May;96(4):497-501. PubMed PMID: 11391421. 6: Carvalho MR, Krieger MA, Almeida E, Oelemann W, Shikanai-Yassuda MA, Ferreira AW, Pereira JB, Sáez-Alquézar A, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DF, et al. Chagas' disease diagnosis: evaluation of several tests in blood bank screening. *Transfusion.* 1993 Oct;33(10):830-4. PubMed PMID: 8236424. 7: dos Santos CN, Krieger MA, Almeida E, Lafaille JJ, Goldenberg S, Galler R. Trypanosoma cruzi flagellar repetitive antigen expression by recombinant baculovirus: towards an improved diagnostic reagent for Chagas' disease. *Biotechnology (N Y).* 1992 Nov;10(11):1474-7. PubMed PMID: 1369025. 8: Krieger MA, Almeida E, Oelemann W, Lafaille JJ, Pereira JB, Krieger H, Carvalho MR, Goldenberg S. Use of recombinant antigens for the accurate immunodiagnosis of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1992 Apr;46(4):427-34. PubMed PMID: 1575289. 9: Almeida E, Krieger MA, Carvalho MR, Oelemann W, Goldenberg S. Use of recombinant antigens for the diagnosis of Chagas disease and blood bank screening. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1990 Oct-Dec;85(4):513-7. PubMed PMID: 2152209.

Contribuições :

O grupo em Parceria com o Instituto de Biologia molecular do Paraná, era o responsável pela prototipagem dos testes de diagnostico em desenvolvimento dentro do âmbito do programa PIDC.

Interações :

Neste projeto temos intensa colaboração com o Bio-Manguinhos e com o IOC/Fiocruz e cPQAM/Fiocruz

Quimioterapia Anti-Parasitária e Anti-Tumoral link: dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/4254302694043613

Protocolo: 2015.161.27105116 **Status:** ACEITO

Unidade: CPqGM **Setor:** Laboratório de Biologia Parasitária **Departamento:** LBP

Líder: MARCOS ANDRÉ VANNIER DOS SANTOS **E-mail:** vannier@bahia.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 4.4. Pesquisa de transmissão e prevenção, de novas drogas, alvos terapêuticos e mecanismos de ação de fármacos, e de resistência

Trabalhos :

Patente depositada: Uso combinado de drogas pró-oxidantes com antagonistas de mecanismos antioxidantes. Uso combinado de drogas pro-oxidantes com antagonistas de mecanismos antioxidantes. A presente invenção proporciona combinações sinérgicas de fármacos pró-oxidantes com antagonistas de sistemas antioxidantes dificultando, assim, o surgimento de cepas resistentes e, simultaneamente, permitindo o... PI0900881-0A2 - Classificação: C07C 333/16 Souza-Neta LC, Menezes D, Lima MS, Cerqueira MD, Cruz FG, Martins D, Vannier-Santos MA. 2014. Modes of action of arjunolic acid and derivatives on Trypanosoma cruzi cells. Curr Top Med Chem.; 14(8): 1022-32. Cruz Ede M, da Silva ER, Maquiaveli Cdo C, Alves ES, Lucon JF Jr, dos Reis MB, de Toledo CE, Cruz FG, Vannier-Santos MA. 2013. Leishmanicidal activity of Cecropia pachystachya flavonoids: arginase inhibition and altered mitochondrial DNA arrangement. Phytochemistry.; 89: 71-7. Busatti HG, Alves RJ, Santana-Anjos KG, Gil FF, Cury MC, Vannier-Santos MA, Gomes MA. 2013 Effects of metronidazole analogues on Giardia lamblia: experimental infection and cell organization. Diagn Microbiol Infect Dis.; 75(2): 160-4. Corrêa Soares JB, Menezes D, Vannier-Santos MA, Ferreira-Pereira A, Almeida GT, Venancio TM, Verjovski-Almeida S, Zishiri VK, Kuter D, Hunter R, Egan TJ, Oliveira MF. 2009 Interference with hemozoin formation represents an important mechanism of schistosomicidal action of antimalarial quinoline methanols. PLoS Negl Trop Dis.; 3(7): e477. Vannier-Santos MA, De Castro SL. 2009. Electron microscopy in antiparasitic chemotherapy: a (close) view to a kill. Curr Drug Targets.; 10(3): 246-60.

Contribuições :

Propomos a realização de dois ensaios clínicos, sendo a combinação benzonidazol-disulfiram patenteada (PI0900881-0A2 - Classificação: C07C 333/16) e testada em ensaios pré-clínicos. Em modelo de infecção murina, a combinação mostrou-se mais efetiva e menos tóxica (dosagens de ALT, AST, CK e ureia) do que a droga de escolha, promovendo a sobrevivência dos animais em 600%. O referido ensaio foi discutido em reuniões do extinto PDTIS, na DNDi e em parlátoria na sede da ANVISA, com participação da Dra. Isabella Ribeiro do DNDi. O planejamento está sendo orientado pela plataforma de Ensaios Clínicos (Dr. André Daher) e DNDi (Dra. Cristiane Rocha). A GESTEC aprovou uma outra patente de uma combinação para o tratamento da malária, a doença parasitária de maior letalidade. A combinação de Curcumina com dietilditiocarbamato de sódio (DETC) mostrou-se muito mais efetiva sobre Plasmodium falciparum in vitro do que as drogas de escolha e, até, o padrão-ouro com artemisinina. Este fármaco produziu índices de seletividade de cerca de 21, enquanto as combinações ultrapassaram 10.000, utilizando-se uma cepa resistente à cloroquina. A combinação também foi ativa na infecção murina por P. berghei. Estes fármacos encontram-se em testes de compatibilidade para a formulação em Farmanguinhos (Dra Alessandra Lifitch Viçosa). Além destes modelos de grande importância médica, nossa equipe vem testando combinações, com ou sem terapia fotodinâmica, sobre outros modelos pré-clínicos como melanoma, leishmaniose etc. Do ponto de vista de atuação em rede, nossa equipe poderá contribuir na elucidação de mecanismos de ação de drogas, empregando técnicas de análise por microscopia eletrônica.

Interações :

Nosso grupo vem colaborando com os Institutos de Química da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade do Estado da Bahia (UNEB), da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro e Institutos de Biofísica Carlos Chagas Filho e de Bioquímica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Laboratório de Modelagem de Sistemas Biológicos (aguarda decisão da Presidência) - <http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/0000000000000181>

Protocolo: 2015.182.28064908

Status:

ACEITO

Unidade: CDTS **Setor:** Laboratório de Modelagem de Sistemas Biológicos

Departamento:

CDTS

Líder: NICOLAS CARELS
1.1 - Doença de

E-mail:

nicolas.carels@gmail.com

Programa: Chagas (Fio-Chagas)

Linha:

4.4. Pesquisa de transmissão e prevenção, de novas drogas, alvos terapêuticos e mecanismos de ação de fármacos, e de resistência

Trabalhos :

GUMIEL, MARCIA ; da Mota, Fabio Faria ; RIZZO, VANESSA DE SOUSA ; SARQUIS, OTÍLIA ; CASTRO, DANIELE PEREIRA DE ; Lima, Marli Maria ; GARCIA, ELOI DE SOUZA ; CARELS, NICOLAS ; AZAMBUJA, PATRICIA . Characterization of the microbiota in the guts of *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* infected by *Trypanosoma cruzi* in natural conditions using culture independent methods. *Parasites & Vectors*, v. 8, p. 1-17, 2015. doi: 10.1186/s13071-015-0836-z.

Contribuições :

Busca de inibidores para alvos proteicos

Interações :

Laboratoire de Biochimie Theorique / CNRS UPR 9080 Institut de Biologie Physico-Chimique 13, rue Pierre et Marie Curie Paris - France

Genômica Comparativa e aplicações biotecnológicas em saúde -

dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/6373052067063189

Protocolo: 2015.215.01033124 **Status:** ACEITO

Unidade: IOC **Setor:** Genômica Funcional e Bioinformática - LAGFB **Departamento:** DBBM

Líder: WIM DEGRAVE **E-mail:** wdegrave@fiocruz.br
1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 4.4. Pesquisa de transmissão e prevenção, de novas drogas, alvos terapêuticos e mecanismos de ação de fármacos, e de resistência

Trabalhos :

1: Otto TD, Guimarães AC, Degrave WM, de Miranda AB. AnEnPi: identification and annotation of analogous enzymes. BMC Bioinformatics. 2008 Dec 17;9:544. doi: 10.1186/1471-2105-9-544. PubMed PMID: 19091081; PubMed Central PMCID: PMC2628392. 2: Degrave WM, Melville S, Ivens A, Aslett M. Parasite genome initiatives. Int J Parasitol. 2001 May 1;31(5-6):532-6. Review. PubMed PMID: 11334938. 3: Johnston DA, Blaxter ML, Degrave WM, Foster J, Ivens AC, Melville SE. Genomics and the biology of parasites. Bioessays. 1999 Feb;21(2):131-47. Review. PubMed PMID: 10193187. 4: Clayton C, Adams M, Almeida R, Baltz T, Barrett M, Bastien P, Belli S, Beverley S, Biteau N, Blackwell J, Blaineau C, Boshart M, Bringaud F, Cross G, Cruz A, Degrave W, Donelson J, El-Sayed N, Fu G, Ersfeld K, Gibson W, Gull K, Ivens A, Kelly J, Vanhamme L, et al. Genetic nomenclature for Trypanosoma and Leishmania. Mol Biochem Parasitol. 1998 Nov 30;97(1-2):221-4. PubMed PMID: 9879900. 5: Henriques C, Miller MP, Catanho M, de Carvalho TM, Krieger MA, Probst CM, de Souza W, Degrave W, Amara SG. Identification and functional characterization of a novel arginine/ornithine transporter, a member of a cationic amino acid transporter subfamily in the Trypanosoma cruzi genome. Parasit Vectors. 2015 Jun 25;8(1):346. doi: 10.1186/s13071-015-0950-y. PubMed PMID: 26109388; PubMed Central PMCID: PMC4486710. 6: Ferrão PM, d'Avila-Levy CM, Araujo-Jorge TC, Degrave WM, Gonçalves Ada S, Garzoni LR, Lima AP, Feige JJ, Bailly S, Mendonça-Lima L, Waghabi MC. Cruzipain Activates Latent TGF- β from Host Cells during T. cruzi Invasion. PLoS One. 2015 May 4;10(5):e0124832. doi: 10.1371/journal.pone.0124832. eCollection 2015. PubMed PMID: 25938232; PubMed Central PMCID: PMC4418758. 7: Ferrão PM, de Oliveira FL, Degrave WM, Araujo-Jorge TC, Mendonça-Lima L, Waghabi MC. A phosphoproteomic approach towards the understanding of the role of TGF- β in Trypanosoma cruzi biology. PLoS One. 2012;7(6):e38736. doi: 10.1371/journal.pone.0038736. Epub 2012 Jun 12. PubMed PMID: 22719930; PubMed Central PMCID: PMC3373645. 8: de Oliveira FL, Araújo-Jorge TC, de Souza EM, de Oliveira GM, Degrave WM, Feige JJ, Bailly S, Waghabi MC. Oral administration of GW788388, an inhibitor of transforming growth factor beta signaling, prevents heart fibrosis in Chagas disease. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(6):e1696. doi: 10.1371/journal.pntd.0001696. Epub 2012 Jun 12. PubMed PMID: 22720109; PubMed Central PMCID: PMC3373641. 9: Capriles PV, Guimarães AC, Otto TD, Miranda AB, Dardenne LE, Degrave WM. Structural modelling and comparative analysis of homologous, analogous and specific proteins from Trypanosoma cruzi versus Homo sapiens: putative drug targets for chagas' disease treatment. BMC Genomics. 2010 Oct 29;11:610. doi: 10.1186/1471-2164-11-610. PubMed PMID: 21034488; PubMed Central PMCID: PMC3091751. 10: Romanha AJ, Castro SL, Soeiro Mde N, Lannes-Vieira J, Ribeiro I, Talvani A, Bourdin B, Blum B, Olivieri B, Zani C, Spadafora C, Chiari E, Chatelain E, Chaves G, Calzada JE, Bustamante JM, Freitas-Junior LH, Romero LI, Bahia MT, Lotrowska M, Soares M, Andrade SG, Armstrong T, Degrave W, Andrade Zde A. In vitro and in vivo experimental models for drug screening and development for Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010 Mar;105(2):233-8. PubMed PMID: 20428688. 11: Alves-Ferreira M, Guimarães AC, Capriles PV, Dardenne LE, Degrave WM. A new approach for potential drug target discovery through in silico metabolic pathway analysis using Trypanosoma cruzi genome information. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Dec;104(8):1100-10. PubMed PMID: 20140370. 12: Coutinho L, Ferreira MA, Cosson A, Batista MM, Batista Dda G, Minoprio P, Degrave WM, Berneman A, Soeiro Mde N. Inhibition of Trypanosoma cruzi proline racemase affects host-parasite interactions and the outcome of in vitro infection. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Dec;104(8):1055-62. PubMed PMID: 20140365. 13: Souza RA, Henriques C, Alves-Ferreira M, Mendonça-Lima L, Degrave WM. Investigation of a protein expression profile by high-resolution bidimensional electrophoresis of Trypanosoma cruzi epimastigotes. Anal Biochem. 2007 Jun 1;365(1):144-6. Epub 2007 Jan 13. PubMed PMID: 17418799. 14: Chamond N, Goytia M, Coatnoan N, Barale JC, Cosson A, Degrave WM, Minoprio P. Trypanosoma cruzi proline racemases are involved in parasite differentiation and infectivity. Mol Microbiol. 2005 Oct;58(1):46-60. PubMed PMID: 16164548. 15: Buschiazzo A, Goytia M, Schaeffer F, Degrave W, Shepard W, Grégoire C, Chamond N, Cosson A, Berneman A, Coatnoan N, Alzari PM, Minoprio P. Crystal structure, catalytic mechanism, and mitogenic properties of Trypanosoma cruzi proline racemase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Feb 7;103(6):1705-10. Epub 2006 Jan 30. PubMed PMID: 16446443; PubMed Central PMCID: PMC1413642. 16: Waghabi MC, Keramidas M, Bailly S, Degrave W, Mendonça-Lima L, Soeiro Mde N, Meirelles Mde N, Paciornik S, Araújo-Jorge TC, Feige JJ. Uptake of host cell transforming growth factor-beta by Trypanosoma cruzi amastigotes in cardiomyocytes: potential role in

parasite cycle completion. *Am J Pathol.* 2005 Oct;167(4):993-1003. PubMed PMID: 16192635; PubMed Central PMCID: PMC1603686. 17: Junqueira AC, Degraive W, Brandão A. Minicircle organization and diversity in *Trypanosoma cruzi* populations. *Trends Parasitol.* 2005 Jun;21(6):270-2. Review. PubMed PMID: 15922247. 18: Luchtan M, Warade C, Weatherly DB, Degraive WM, Tarleton RL, Kissinger JC. TcruziDB: an integrated *Trypanosoma cruzi* genome resource. *Nucleic Acids Res.* 2004 Jan 1;32(Database issue):D344-6. PubMed PMID: 14681430; PubMed Central PMCID: PMC308783. 19: Chamond N, Grégoire C, Coatnoan N, Rougeot C, Freitas-Junior LH, da Silveira JF, Degraive WM, Minoprio P. Biochemical characterization of proline racemases from the human protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* and definition of putative protein signatures. *J Biol Chem.* 2003 May 2;278(18):15484-94. PubMed PMID: 12735293. 20: Porcile PE, Santos MR, Souza RT, Verbisck NV, Brandão A, Urmenyi T, Silva R, Rondinelli E, Lorenzi H, Levin MJ, Degraive W, Franco da Silveira J. A refined molecular karyotype for the reference strain of the *Trypanosoma cruzi* genome project (clone CL Brener) by assignment of chromosome markers. *Gene.* 2003 Apr 10;308:53-65. PubMed PMID: 12711390. 21: Reina-San-Martín B, Degraive W, Rougeot C, Cosson A, Chamond N, Cordeiro-Da-Silva A, Arala-Chaves M, Coutinho A, Minoprio P. A B-cell mitogen from a pathogenic trypanosome is a eukaryotic proline racemase. *Nat Med.* 2000 Aug;6(8):890-7. PubMed PMID: 10932226. 22: Santos MR, Lorenzi H, Porcile P, Carmo MS, Schijman A, Brandão A, Araya JE, Gomes HB, Chiurillo MA, Ramirez JL, Degraive WM, Levin MJ, da Silveira JF. Physical mapping of a 670-kb region of chromosomes XVI and XVII from the human protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* encompassing the genes for two immunodominant antigens. *Genome Res.* 1999 Dec;9(12):1268-76. PubMed PMID: 10613849; PubMed Central PMCID: PMC311010. 23: Fernandes O, Souto RP, Castro JA, Pereira JB, Fernandes NC, Junqueira AC, Naiff RD, Barrett TV, Degraive W, Zingales B, Campbell DA, Coura JR. Brazilian isolates of *Trypanosoma cruzi* from humans and triatomines classified into two lineages using mini-exon and ribosomal RNA sequences. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 Jun;58(6):807-11. PubMed PMID: 9660469. 24: Brandão A, Urmenyi T, Rondinelli E, Gonzalez A, de Miranda AB, Degraive W. Identification of transcribed sequences (ESTs) in the *Trypanosoma cruzi* genome project. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1997 Nov-Dec;92(6):863-6. PubMed PMID: 9580492. 25: Santos MR, Cano MI, Schijman A, Lorenzi H, Vázquez M, Levin MJ, Ramirez JL, Brandão A, Degraive WM, da Silveira JF. The *Trypanosoma cruzi* genome project: nuclear karyotype and gene mapping of clone CL Brener. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1997 Nov-Dec;92(6):821-8. Review. PubMed PMID: 9580491. 26: Degraive W, de Miranda AB, Amorim A, Brandão A, Aslett M, Vandeyar M. TcruziDB, an integrated database, and the WWW information server for the *Trypanosoma cruzi* genome project. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1997 Nov-Dec;92(6):805-9. PubMed PMID: 9580490. 27: Degraive W, Levin MJ, da Silveira JF, Morel CM. Parasite genome projects and the *Trypanosoma cruzi* genome initiative. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1997 Nov-Dec;92(6):859-62. PubMed PMID: 9566219. 28: Cano MI, Gruber A, Vazquez M, Cortés A, Levin MJ, González A, Degraive W, Rondinelli E, Zingales B, Ramirez JL, et al. Molecular karyotype of clone CL Brener chosen for the *Trypanosoma cruzi* genome project. *Mol Biochem Parasitol.* 1995 May;71(2):273-8. PubMed PMID: 7477112. 29: Degraive W, Fernandes O, Thiemann O, Wincker P, Britto C, Cardoso A, Pereira JB, Bozza M, Lopes U, Morel C. Detection of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* using the polymerase chain reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1994 Jul-Sep;89(3):367-8. PubMed PMID: 7476218. 30: Avila HA, Pereira JB, Thiemann O, De Paiva E, DeGraive W, Morel CM, Simpson L. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. *J Clin Microbiol.* 1993 Sep;31(9):2421-6. PubMed PMID: 8408566; PubMed Central PMCID: PMC265772. 31: Levin MJ, Franco da Silveira J, Frasch AC, Camargo ME, Lafon S, Degraive WM, Rangel-Aldao R. Recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens and Chagas' disease diagnosis: analysis of a workshop. *FEMS Microbiol Immunol.* 1991 Dec;4(1):11-9. PubMed PMID: 1815706. 32: Sturm NR, Degraive W, Morel C, Simpson L. Sensitive detection and schizodeme classification of *Trypanosoma cruzi* cells by amplification of kinetoplast minicircle DNA sequences: use in diagnosis of Chagas' disease. *Mol Biochem Parasitol.* 1989 Mar 15;33(3):205-14. PubMed PMID: 2565018. 33: Degraive W, Fragoso SP, Britto C, van Heuverswyn H, Kidane GZ, Cardoso MA, Mueller RU, Simpson L, Morel CM. Peculiar sequence organization of kinetoplast DNA minicircles from *Trypanosoma cruzi*. *Mol Biochem Parasitol.* 1988 Jan 1;27(1):63-70. PubMed PMID: 2830509.

Contribuições :

Busca de potenciais novos alvos para drogas antiparasitárias, análise de metaboloma, de vias bioquímicas. Formulação de propostas para novas drogas. Análise de genoma de *T. cruzi*: conteúdo gênico, estrutura. Análise computacional no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Interações :

Univ. Glasgow Instituto Pasteur LNCC LNBIO - Campinas

Genômica Funcional e Proteômica de *Leishmania* spp. e *Trypanosoma cruzi* (link: <http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/1654149907027542>)

Protocolo: 2015.258.03062549	Status:	ACEITO
Unidade: CPqRR	Setor: Laboratório de Parasitologia Celular e Molecular - CPqRR	Departamento: -
Líder: SILVANE MARIA FONSECA MURTA	E-mail: silvane@cpqrr.fiocruz.br	
Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas)	Linha:	4.4. Pesquisa de transmissão e prevenção, de novas drogas, alvos terapêuticos e mecanismos de ação de fármacos, e de resistência

Trabalhos :

O tratamento da doença de Chagas apresenta vários problemas como baixa eficácia do tratamento com benzonidazol (BZ) e nifurtimox (NFX); considerável toxicidade destes compostos; existência de cepas do *T. cruzi* sensíveis e resistentes a drogas e a resistência cruzada entre o BZ e o NFX. Assim, a descoberta e desenvolvimento de novos alvos para a quimioterapia e estudo dos mecanismos de resistência a drogas em *T. cruzi* é de grande importância. Há alguns anos nosso grupo vem trabalhando em projetos relacionados com o estudo do fenótipo de resistência a drogas em *T. cruzi* (Murta et al., 1998; Murta & Romanha, 1998; Murta et al., 1999; Murta et al., 2001; Murta et al., 2006; Murta et al., 2008; Andrade et al., 2008). Em nosso estudo analisamos o perfil proteômico das formas epimastigotas de populações do *T. cruzi* sensíveis e resistentes ao BZ (Andrade et al., 2008). Entre as proteínas identificadas como superexpressas nas amostras resistentes podemos destacar a ciclofilina. A caracterização molecular dessa proteína mostrou maior nível de transcrição e expressão em populações do *T. cruzi* com resistência induzida *in vitro* e selecionada *in vivo* ao BZ comparado com os pares sensíveis (Rego et al., 2014). O sistema de defesa antioxidante nos tripanosomatídeos é um potencial alvo para quimioterapia. Este sistema é baseado no tiol de baixa massa molecular "tripanotiona", que mantém o ambiente intracelular reduzido pela ação da tripanotiona redutase (TR). A enzima ferro superóxido dismutase (FeSOD) remove o excesso de ânion superóxido via dismutação, para oxigênio e peróxido de hidrogênio. As vias que metabolizam o peróxido de hidrogênio em moléculas de água envolvem as enzimas triparedoxina peroxidase (TXNPx) e a ascorbato peroxidase (APX). Em nosso laboratório, os genes que codificam as enzimas que participam da defesa antioxidante do *T. cruzi* TcFeSOD, TcTR, TcTXNPx (Nogueira et al., 2006 e 2009), TcAPX (Nogueira et al., 2012), TR e outra enzima da defesa antioxidante lipoamida desidrogenase (TcLipDH) (dos Santos et al., em preparação) foram caracterizados em populações do *T. cruzi* sensíveis e resistentes ao benzonidazol (BZ). Nossos resultados revelaram que os parasitos resistentes apresentam aumento da expressão das enzimas da defesa antioxidante TcFeSOD, TXNPx e TcAPX protegendo-os contra o estresse oxidativo gerado pelo benzonidazol. Além dessas enzimas, a proteína responsável pelo transporte de hexose (TcHEX) foi também caracterizada em amostras de *T. cruzi* (dos Santos et al., 2012). Os resultados mostraram que os parasitos resistentes ao benzonidazol apresentaram menor captação de hexose comparado aos sensíveis. Ensaio funcionais destes genes serão realizados para comprovar o envolvimento dessas proteínas no fenótipo de resistência do *T. cruzi* ao benzonidazol. O nosso grupo coordena a Plataforma de Ensaio Pré-Clínicos de Triagem de Drogas Anti-Trypanosoma cruzi (PlaBio Tc/ FIOCRUZ). A PlaBio Tc tem como missão o desenvolvimento de compostos líderes com atividade anti-*T. cruzi* nas fases aguda e crônica da doença de Chagas. Para isso, está equipada para a realização de ensaios *in vitro* e *in vivo* de triagem de drogas com atividade sobre o *T. cruzi*. Em cinco anos foram avaliados cerca de 14.000 compostos e extratos naturais derivados de plantas e fungos, pertencentes à Extratoteca Institucional do Centro de Pesquisas René Rachou (CPqRR), além de aproximadamente três centenas de compostos e extratos pertencentes a diferentes instituições nacionais e internacionais. Foram identificadas várias substâncias com atividade tripanosomicida, o que gerou algumas publicações em revistas internacionais de elevado impacto, tais como os estudos com produtos naturais derivados de fungos (Rosa et al. 2010, Souza-Fagundes et al. 2010, Santiago et al., 2012; Godinho et al., 2013; Furbino et al., 2014), compostos Cicloalcanos (Braga et al., 2014), Arilimidamidas (Batista et al., 2010; da Silva et al., 2011), Nitro-compostos Aromáticos (Lopes et al., 2011), produtos naturais derivados de plantas (Abreu et al., 2011) e Diaminas e Amino-álcoois (Junior et al., 2010; Sales Junior et al., 2014). Foram encontrados cinco extratos promissores para o desenvolvimento de um composto líder a ser utilizado no tratamento da doença de Chagas: dois extratos mostraram seletividade moderada e três foram altamente seletivos (Índice de Seletividade > 50) quando testados sobre formas amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi* de cultivo celular. A próxima etapa será a realização de ensaios tripanosomicidas para identificação das frações ou moléculas ativas presentes nestes cinco extratos. As frações ou moléculas com IS \geq 50 serão testadas em ensaios *in vivo*. Algumas publicações relevantes: MURTA, S. M. F.; KRIEGER, Marco A; MONTENEGRO, Luciana R; CAMPOS, Fernanda M F; PROBST, Christian M; et al. Deletion of copies of the gene encoding old yellow enzyme (TcOYE), a NAD(P)H flavin oxidoreductase, associates with *in vitro*-induced benznidazole resistance in *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, v. 146, p. 151-162, 2006. NOGUEIRA, Fernanda Barbosa; KRIEGER, Marco A; NIRDÉ,

Phillippe ; GOLDENBERG, Samuel ; ROMANHA, Alvaro Jose ; MURTA, S. M. F. . Increased expression of iron-containing superoxide dismutase-A (TcFeSOD-A) enzyme in Trypanosoma cruzi population with in vitro-induced resistance to benznidazole. *Acta Tropica*, v. 100, p. 119-132, 2006. ANDRADE, Héliida M ; MURTA, S. M. F. ; CHAPEUROUGE, A ; PERALES, J H ; NIRDÉ, Philippe ; ROMANHA, A. J. . Proteomic analysis of Trypanosoma cruzi resistance to Benznidazole. *Journal of Proteome Research*, v. 7, p. 2357-2367, 2008. MURTA, S. M. F.; NOGUEIRA, F. B. ; SANTOS, Paula Fernandes dos ; CAMPOS, Fernanda F M ; VOLPE, Caroline ; LIARTE, Daniel Barbosa ; NIRDE, Philippe ; PROBST, Christian M ; KRIEGER, Marco A ; GOLDENBERG, Samuel ; ROMANHA, A. . Differential gene expression in Trypanosoma cruzi populations susceptible and resistant to benznidazole. *Acta Tropica*, v. 107, p. 59-65, 2008. MURTA, S. M. F. Molecular characterization of cytosolic and mitochondrial tryparedoxin peroxidase in Trypanosoma cruzi populations susceptible and resistant to benznidazole. *Parasitology Research*, v. 104, p. 835-844, 2009 Campos, Fernanda M.F. ; Liarte, Daniel B. ; Mortara, Renato A. ; Romanha, Alvaro J. ; MURTA, S. M. F. Characterization of a gene encoding alcohol dehydrogenase in benznidazole-susceptible and -resistant populations of Trypanosoma cruzi. *Acta Tropica*, v. 111, p. 56-63, 2009. NOGUEIRA, F. B. ; RODRIGUES, J. F. A. ; CORREA, Marcos Messias de Souza ; Ruiz, Jeronimo C ; ROMANHA, Alvaro J ; MURTA, S. M. F. . The level of ascorbate peroxidase is enhanced in benznidazole-resistant populations of Trypanosoma cruzi and its expression is modulated by stress generated by hydrogen peroxide. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)*, v. 107, p. 494-502, 2012. NOGUEIRA, F. B.; RODRIGUES, J. F. A. ; CORREA, Marcos Messias de Souza ; Ruiz, Jeronimo C ; ROMANHA, Alvaro J ; MURTA, S. M. F. The level of ascorbate peroxidase is enhanced in benznidazole-resistant populations of Trypanosoma cruzi and its expression is modulated by stress generated by hydrogen peroxide. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)*, v. 107, p. 494-502, 2012. SANTOS, Paula Fernandes dos; Ruiz J. C.; SOARES, Rodrigo Pedro Pinto; MOREIRA, D.S. ; REZENDE, A. M.; FOLADOR, E. L.; Oliveira GC ; Romanha, Alvaro J.; MURTA, S. M. F. Molecular characterization of the hexose transporter gene in benznidazole resistant and susceptible populations of Trypanosoma cruzi. *Parasites & Vectors*, Aug 7, 5:161, 2012. RÊGO, JUCIANE VAZ ; DUARTE, ANA PAULA ; LIARTE, Daniel Barbosa ; DE CARVALHO SOUSA, FRANCIRLENE ; BARRETO, HUMBERTO MEDEIROS ; BÚA, JACQUELINE ; ROMANHA, Alvaro José ; RÁDIS-BAPTISTA, GANDHI ; MURTA, SILVANE MARIA FONSECA . Molecular characterization of Cyclophilin (TcCyP19) in Trypanosoma cruzi populations susceptible and resistant to benznidazole. *Experimental Parasitology*, v. 148, p. 73-80, 2014. Cuesta-Astroz Y, Scholte LL, Pais FS, Oliveira G, Nahum LA. Evolutionary analysis of the cystatin family in three Schistosoma species. *Front Genet*. 5:206. PubMed PMID: 25071834, 2014. Fonseca NC ; da Cruz LF ; Villela FD ; Pereira GA ; Siqueira-Neto JL ; Kellar D ; Suzuki BM ; D Ray ; Souza TB ; ALVES, R. ; SALES JUNIOR, P. A. ; Romanha, Alvaro J. ; MURTA, SILVANE M.F. ; McKerrow JH ; Caffrey CR ; de Oliveira RB ; Ferreira RS . Synthesis of a Sugar-Based Thiosemicarbazone Series and Structure-Activity Relationship versus the Parasite Cysteine Proteases Rhodensin, Cruzain, and Schistosoma mansoni Cathepsin B1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* v. 59, p. 2666-2677, 2015. de CARVALHO C.R. ; M., L. A. V. de LOURDES ALMEIDA VIEIRA M. ; CANTRELL C.L. ; WEDGE D.E. ; ALVES, T. M. ; ZANI, Carlos L ; S., P. R. ; SALES JUNIOR, P. A. ; MURTA, SILVANE M.F. ; ROMANHA, A. J. ; ROSA, C. A. ; ROSA, L. H. . Biological activities of ophiobolin K and 6-epi-ophiobolin K produced by the endophytic fungus Aspergillus calidoustus. *Natural Products Research*, v. 27, p. 1-4, 2015. Lavorato SN ; SALES JUNIOR, P. A. ; MURTA, SILVANE M.F. ; Romanha, Alvaro J. ; Alves RJ . In vitro activity of 1,3-bisaryloxypropanamines against Trypanosoma cruzi-infected L929 cultures. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)*, v. 29, p. sn, 2015.

Contribuições :

a) Teste automatizado para avaliação da atividade in vitro da ação de compostos/extratos naturais sobre as formas de cultura de tecido amastigota e tripomastigota da cepa Tulahuen de T. cruzi, transfetada com a enzima α -galactosidase. b) Teste automatizado, utilizando o corante vital alamarBlueTM, para avaliação da toxicidade dos compostos com atividade anti T. cruzi sobre as células de mamífero (L929). c) Ensaio in vivo durante a fase aguda da doença de Chagas, utilizando camundongos infectados com as cepas de T. cruzi Y, de média resistência e, Colombiana, de alta resistência ao Benznidazol. d) Caracterização molecular de cepas do T. cruzi isoladas de diferentes regiões geográficas e hospedeiros e) Estudos evolutivos para contribuir para o entendimento da biodiversidade de tripanosomatídeos no nível molecular.

Interações :

Pesquisadores Externos: Dr. Carlos Renato Machado (UFMG), Dra. Caryne Bertollo (UFMG), Dr. Daniel B. Liarte (UFP), Dr. Edmundo Grisard (UFSC), Dra. Elaine Fagundes (UFMG), Dr. Elmo Eduardo Amaral (FIOCRUZ), Dr. Frederick Frezard (UFMG), Dr. Julio Borges (USP), Dra. Luciana Andrade (UFMG), Dr. Marco Krieger (ICC/FIOCRUZ), Dr. Mario Steindel (UFSC), Dra. Renata Guerra de Sá Cota (UFOP), Dr. Samuel Goldenberg (ICC/FIOCRUZ), Dra. Santuza M.R. Teixeira (UFMG). Pesquisadores Estrangeiros: Dr. Carlos Robello (Universidade de Montevideo – Uruguai), Dr. Gerald Spaeth (Instituto Pasteur – França), Dr. Jacqueline Bua (Instituto Nacional de Parasitologia, Buenos Aires, Argentina), Dra. Luísa Custódio (Universidade do Algarve, Portugal), Dra. Luísa Paula Viola Afonso Barreira (Universidade do Algarve, Portugal), Dr. Marc Ouellete (Université Laval, Québec, QC, Canada) e Dr. Phillipe Nirde (INSERM – França).

Imunopatologia -

<http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/7881994546495306>

Protocolo: 2015.75.25115802 **Status:** ACEITO

Unidade: CPqRR **Setor:** Imunopatologia **Departamento:** -

Líder: RICARDO TOSTES
GAZZINELLI **E-mail:** ritoga@cpqrr.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 4.5. Imunopatologia e resposta imunológica nas infecções parasitológicas

Trabalhos :

1: Pereira IR, Vilar-Pereira G, Marques V, da Silva AA, Caetano B, Moreira OC, Machado AV, Bruna-Romero O, Rodrigues MM, Gazzinelli RT, Lannes-Vieira J. A human type 5 adenovirus-based Trypanosoma cruzi therapeutic vaccine re-programs immune response and reverses chronic cardiomyopathy. PLoS Pathog. 2015 Jan 24;11(1):e1004594. doi: 10.1371/journal.ppat.1004594. eCollection 2015 Jan. PubMed PMID: 25617628; PubMed Central PMCID: PMC4305326. 2: Araújo AF, de Oliveira G, Vasconcelos JF, Ersching J, Dominguez MR, Vasconcelos JR, Machado AV, Gazzinelli RT, Bruna-Romero O, Soares MB, Rodrigues MM. Genetic vaccination against experimental infection with myotropic parasite strains of Trypanosoma cruzi. Mediators Inflamm. 2014;2014:605023. doi: 10.1155/2014/605023. Epub 2014 Jun 26. PubMed PMID: 25061263; PubMed Central PMCID: PMC4098640. 3: Vasconcelos JR, Dominguez MR, Neves RL, Ersching J, Araújo A, Santos LI, Virgilio FS, Machado AV, Bruna-Romero O, Gazzinelli RT, Rodrigues MM. Adenovirus vector-induced CD8⁺ T effector memory cell differentiation and recirculation, but not proliferation, are important for protective immunity against experimental Trypanosoma cruzi Infection. Hum Gene Ther. 2014 Apr;25(4):350-63. doi: 10.1089/hum.2013.218. Epub 2014 Mar 31. PubMed PMID: 24568548; PubMed Central PMCID: PMC3997096. 4: Mendes TA, Reis Cunha JL, de Almeida Lourdes R, Rodrigues Luiz GF, Lemos LD, dos Santos AR, da Câmara AC, Galvão LM, Bern C, Gilman RH, Fujiwara RT, Gazzinelli RT, Bartholomeu DC. Identification of strain-specific B-cell epitopes in Trypanosoma cruzi using genome-scale epitope prediction and high-throughput immunoscreening with peptide arrays. PLoS Negl Trop Dis. 2013 Oct 31;7(10):e2524. doi: 10.1371/journal.pntd.0002524. eCollection 2013. PubMed PMID: 24205430; PubMed Central PMCID: PMC3814679. 5: Cardoso MS, Junqueira C, Trigueiro RC, Shams-Eldin H, Macedo CS, Araújo PR, Gomes DA, Martinelli PM, Kimmel J, Stahl P, Niehus S, Schwarz RT, Previato JO, Mendonça-Previato L, Gazzinelli RT, Teixeira SM. Identification and functional analysis of Trypanosoma cruzi genes that encode proteins of the glycosylphosphatidylinositol biosynthetic pathway. PLoS Negl Trop Dis. 2013 Aug 8;7(8):e2369. doi: 10.1371/journal.pntd.0002369. eCollection 2013. PubMed PMID: 23951384; PubMed Central PMCID: PMC3738449. 6: Barbosa RP, Filho BG, Dos Santos LI, Junior PA, Marques PE, Pereira RV, Cara DC, Bruña-Romero O, Rodrigues MM, Gazzinelli RT, Machado AV. Vaccination using recombinants influenza and adenoviruses encoding amastigote surface protein-2 are highly effective on protection against Trypanosoma cruzi infection. PLoS One. 2013 Apr 24;8(4):e61795. doi: 10.1371/journal.pone.0061795. Print 2013. PubMed PMID: 23637908; PubMed Central PMCID: PMC3634828. 7: Roman-Campos D, Sales-Júnior P, Duarte HL, Gomes ER, Guatimosim S, Ropert C, Gazzinelli RT, Cruz JS. Cardiomyocyte dysfunction during the chronic phase of Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013 Apr;108(2):243-5. PubMed PMID: 23579807; PubMed Central PMCID: PMC3970661. 8: Stahl P, Ruppert V, Meyer T, Schmidt J, Campos MA, Gazzinelli RT, Maisch B, Schwarz RT, Debierre-Grockiego F. Trypomastigotes and amastigotes of Trypanosoma cruzi induce apoptosis and STAT3 activation in cardiomyocytes in vitro. Apoptosis. 2013 Jun;18(6):653-63. doi: 10.1007/s10495-013-0822-x. PubMed PMID: 23435997. 9: Roman-Campos D, Sales-Junior P, Duarte HL, Gomes ER, Lara A, Campos P, Rocha NN, Resende RR, Ferreira A, Guatimosim S, Gazzinelli RT, Ropert C, Cruz JS. Novel insights into the development of chagasic cardiomyopathy: role of PI3Kinase/NO axis. Int J Cardiol. 2013 Sep 10;167(6):3011-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.020. Epub 2012 Sep 29. PubMed PMID: 23031286. 10: Vasconcelos JR, Bruña-Romero O, Araújo AF, Dominguez MR, Ersching J, de Alencar BC, Machado AV, Gazzinelli RT, Bortoluci KR, Amarante-Mendes GP, Lopes MF, Rodrigues MM. Pathogen-induced proapoptotic phenotype and high CD95 (Fas) expression accompany a suboptimal CD8⁺ T-cell response: reversal by adenoviral vaccine. PLoS Pathog. 2012;8(5):e1002699. doi: 10.1371/journal.ppat.1002699. Epub 2012 May 17. PubMed PMID: 22615561; PubMed Central PMCID: PMC3355083. 11: Silverio JC, Pereira IR, Cipitelli Mda C, Vinagre NF, Rodrigues MM, Gazzinelli RT, Lannes-Vieira J. CD8⁺ T-cells expressing interferon gamma or perforin play antagonistic roles in heart injury in experimental Trypanosoma cruzi-elicited cardiomyopathy. PLoS Pathog. 2012;8(4):e1002645. doi: 10.1371/journal.ppat.1002645. Epub 2012 Apr 19. PubMed PMID: 22532799; PubMed Central PMCID: PMC3330123. 12: Dominguez MR, Silveira EL, de Vasconcelos JR, de Alencar BC, Machado AV, Bruna-Romero O, Gazzinelli RT, Rodrigues MM. Subdominant/cryptic CD8 T cell epitopes contribute to resistance against experimental infection with a human protozoan parasite. PLoS One. 2011;6(7):e22011. doi: 10.1371/journal.pone.0022011. Epub 2011 Jul 14. PubMed PMID: 21779365; PubMed Central PMCID: PMC3136500. 13: Caetano BC, Carmo BB, Melo MB, Cerny A, dos Santos SL, Bartholomeu DC, Golenbock DT, Gazzinelli RT. Requirement of UNC93B1 reveals a critical role for TLR7 in host resistance to primary infection with Trypanosoma cruzi. J Immunol. 2011 Aug 15;187(4):1903-11. doi: 10.4049/jimmunol.1003911. Epub 2011 Jul 13. PubMed PMID: 21753151; PubMed Central PMCID: PMC3150366. 14: Rigato PO, de Alencar BC, de Vasconcelos JR, Dominguez MR, Araújo AF, Machado AV, Gazzinelli RT, Bruna-Romero O, Rodrigues MM. Heterologous plasmid DNA prime-recombinant human adenovirus 5 boost vaccination

generates a stable pool of protective long-lived CD8(+) T effector memory cells specific for a human parasite, *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun*. 2011 May;79(5):2120-30. doi: 10.1128/IAI.01190-10. Epub 2011 Feb 28. PubMed PMID: 21357719; PubMed Central PMCID: PMC3088135. 15: de Alencar BC, Persechini PM, Haolla FA, de Oliveira G, Silverio JC, Lannes-Vieira J, Machado AV, Gazzinelli RT, Bruna-Romero O, Rodrigues MM. Perforin and gamma interferon expression are required for CD4+ and CD8+ T-cell-dependent protective immunity against a human parasite, *Trypanosoma cruzi*, elicited by heterologous plasmid DNA prime-recombinant adenovirus 5 boost vaccination. *Infect Immun*. 2009 Oct;77(10):4383-95. doi: 10.1128/IAI.01459-08. Epub 2009 Aug 3. PubMed PMID: 19651871; PubMed Central PMCID: PMC2747960. 16: Haolla FA, Claser C, de Alencar BC, Tzelepis F, de Vasconcelos JR, de Oliveira G, Silvério JC, Machado AV, Lannes-Vieira J, Bruna-Romero O, Gazzinelli RT, dos Santos RR, Soares MB, Rodrigues MM. Strain specific protective immunity following vaccination against experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *Vaccine*. 2009 Sep 18;27(41):5644-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.07.013. Epub 2009 Jul 25. PubMed PMID: 19635607. 17: Roman-Campos D, Duarte HL, Sales PA Jr, Natali AJ, Ropert C, Gazzinelli RT, Cruz JS. Changes in cellular contractility and cytokines profile during *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Basic Res Cardiol*. 2009 May;104(3):238-46. doi: 10.1007/s00395-009-0776-x. Epub 2009 Feb 3. PubMed PMID: 19190953. 18: Ferraz ML, Gazzinelli RT, Alves RO, Urbina JA, Romanha AJ. Absence of CD4+ T lymphocytes, CD8+ lymphocytes, or B lymphocytes has different effects on the efficacy of posaconazole and benznidazole in treatment of experimental acute *Trypanosoma cruzi* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jan;53(1):174-9. doi: 10.1128/AAC.00779-08. Epub 2008 Nov 10. PubMed PMID: 19001113; PubMed Central PMCID: PMC2612170. 19: de Alencar BC, Araújo AF, Penido ML, Gazzinelli RT, Rodrigues MM. Cross-priming of long lived protective CD8+ T cells against *Trypanosoma cruzi* infection: importance of a TLR9 agonist and CD4+ T cells. *Vaccine*. 2007 Aug 10;25(32):6018-27. Epub 2007 Jun 4. PubMed PMID: 17629597. 20: Ferraz ML, Gazzinelli RT, Alves RO, Urbina JA, Romanha AJ. The Anti-*Trypanosoma cruzi* activity of posaconazole in a murine model of acute Chagas' disease is less dependent on gamma interferon than that of benznidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Apr;51(4):1359-64. Epub 2007 Jan 12. PubMed PMID: 17220408; PubMed Central PMCID: PMC1855485. 21: Junqueira C, Santos LI, Galvão-Filho B, Teixeira SM, Rodrigues FG, DaRocha WD, Chiari E, Jungbluth AA, Ritter G, Gnjjatic S, Old LJ, Gazzinelli RT. *Trypanosoma cruzi* as an effective cancer antigen delivery vector. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec 6;108(49):19695-700. doi: 10.1073/pnas.1110030108. Epub 2011 Nov 23.

Contribuições :

Durante as últimas duas décadas, nosso grupo de pesquisa vêm desenvolvendo diversas formulações vacinais contra o *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da Doença de Chagas. Além do desenvolvimento de estratégias vacinais, nosso grupo vem também caracterizando a biologia celular e molecular do parasito, além da interação parasito-hospedeiro, incluindo principalmente, a ativação do sistema imune inato e adquirido. Portanto, no presente PPT, pretendemos propor a translação de formulações vacinais já caracterizadas em modelos murinos. De maneira mais específica, pretendemos propor a translação de uma vacina profilática/ terapêutica utilizando adenovírus tipo 5 expressando o antígeno de T. cruzi ASP2, como demonstrado nos estudos publicados por nosso grupo. Com recursos do PPT, pretende-se realizar testes toxicológicos e iniciar um teste clínico de fase I. Uma segunda estratégia proposta por nós, seria o uso do clone atenuado de T. cruzi CL-14, que é por nós utilizado no desenvolvimento de vacinas contra câncer, a ser aplicado em uma estratégia vacinal dupla, uma vez que este clone induz proteção contra uma posterior infecção com cepas de T. cruzi virulentas. Este projeto já possui uma prova de conceito sólida, a qual inclui estudos de estabilidade gênica do parasito atenuado, a fim de gerar subsídios para os pretendidos estudos pré-clínicos em cães e toxicológicos.

Interações :

Nosso grupo de pesquisa possui diversas interações com outros grupos de pesquisa no Brasil e nos EUA, buscando a expertise de cada grupo, a fim de obtermos dados científicos mais apurados. Em especial, destaca-se a estreita relação com o grupo do Dr. Maurício Rodrigues/ Dra. Irene Silva Soares (UNIFESP), do Dr. João Santana (USP-RP), Dra. Santuza Teixeira (UFMG), Dra. Daniela Bartholomeu (UFMG), Dr. Douglas Golenbock (UMASS) e do Dr. Alan Sher (NIH-USA).

Imunologia Celular e Molecular

<http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/1077730269415220>

Protocolo: 2015.212.30020318

Status: ACEITO

Unidade: CPqRR **Setor:** Laboratório de Imunologia Celular e Molecular

Departamento: Imunologia

Líder: RODRIGO CORREA OLIVEIRA

E-mail: correa@cpqrr.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas)

Linha: 5.1. Fisiologia e fisiopatologia do sistema imune

Trabalhos :

O nosso grupo está envolvido, ao longo dos anos, em estudos de coorte grandes relacionados à genética de populações e identificação de genes envolvidos no desenvolvimento de doença cardíaca grave. Um número significativo de estudos sobre a infecção por *T. cruzi* humana nos permitiram a identificação de células e moléculas importantes no desenvolvimento e na regulação da resposta imune em pacientes com as formas clínicas indeterminada e cardíaca da doença de Chagas. Etiological treatment of Chagas disease patients with benznidazole lead to a sustained pro-inflammatory profile counterbalanced by modulatory events. Campi-Azevedo AC, Gomes JA, Teixeira-Carvalho A, Silveira-Lemos D, Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Peruhype-Magalhães V, Béla SR, Silvestre KF, Batista MA, Schachnik NC, Correa-Oliveira R, Eloi-Santos SM, Martins-Filho OA. Immunobiology. 2015 May;220(5):564-74. Plasma cytokine expression is associated with cardiac morbidity in chagas disease. Sousa GR, Gomes JA, Fares RC, Damásio MP, Chaves AT, Ferreira KS, Nunes MC, Medeiros NI, Valente VA, Corrêa-Oliveira R, Rocha MO. PLoS One. 2014 Mar 6;9(3):e87082. Inflammatory mediators from monocytes down-regulate cellular proliferation and enhance cytokines production in patients with polar clinical forms of Chagas disease. Gomes JA, Molica AM, Keesen TS, Morato MJ, de Araujo FF, Fares RC, Fiuza JA, Chaves AT, Pinheiro V, Nunes Mdo C, Correa-Oliveira R, da Costa Rocha MO. Hum Immunol. 2014 Jan;75(1):20-8. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are differentially expressed in patients with indeterminate and cardiac clinical forms of Chagas disease. Fares RC, Gomes Jde A, Garzoni LR, Waghbi MC, Saraiva RM, Medeiros NI, Oliveira-Prado R, Sangenis LH, Chambela Mda C, de Araújo FF, Teixeira-Carvalho A, Damásio MP, Valente VA, Ferreira KS, Sousa GR, Rocha MO, Correa-Oliveira R. Infect Immun. 2013 Oct;81(10):3600-8. Identification of phenotypic markers of B cells from patients with Chagas disease. Fares RC, Correa-Oliveira R, de Araújo FF, Keesen TS, Chaves AT, Fiuza JA, Ferreira KS, Rocha MO, Gomes JA. Parasite Immunol. 2013 Jul;35(7-8):214-23. Foxp3+CD25(high) CD4+ regulatory T cells from indeterminate patients with Chagas disease can suppress the effector cells and cytokines and reveal altered correlations with disease severity. de Araújo FF, Corrêa-Oliveira R, Rocha MO, Chaves AT, Fiuza JA, Fares RC, Ferreira KS, Nunes MC, Keesen TS, Damasio MP, Teixeira-Carvalho A, Gomes JA. Immunobiology. 2012 Aug;217(8):768-77. Characterization of CD4+ cytotoxic lymphocytes and apoptosis markers induced by Trypanosoma cruzi infection. Keesen TS, Gomes JA, Fares RC, de Araújo FF, Ferreira KS, Chaves AT, Rocha MO, Correa-Oliveira R. Scand J Immunol. 2012 Sep;76(3):311-9. Impaired phagocytic capacity driven by downregulation of major phagocytosis-related cell surface molecules elicits an overall modulatory cytokine profile in neutrophils and monocytes from the indeterminate clinical form of Chagas disease. Gomes JA, Campi-Azevedo AC, Teixeira-Carvalho A, Silveira-Lemos D, Vitelli-Avelar D, Sathler-Avelar R, Peruhype-Magalhães V, Silvestre KF, Batista MA, Schachnik NC, Correa-Oliveira R, Eloi-Santos S, Martins-Filho OA. Immunobiology. 2012 Oct;217(10):1005-16. Host genetics and population structure effects on parasitic disease. Williams-Blangero S, Criscione CD, VandeBerg JL, Correa-Oliveira R, Williams KD, Subedi J, Kent JW Jr, Williams J, Kumar S, Blangero J. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012 Mar 19;367(1590):887-94. Genetic epidemiology of Chagas disease. Williams-Blangero S, VandeBerg JL, Blangero J, Corrêa-Oliveira R. Adv Parasitol. 2011;75:147-67. Regulatory T cells phenotype in different clinical forms of Chagas' disease. de Araújo FF, Vitelli-Avelar DM, Teixeira-Carvalho A, Antas PR, Assis Silva Gomes J, Sathler-Avelar R, Otávio Costa Rocha M, Elói-Santos SM, Pinho RT, Correa-Oliveira R, Martins-Filho OA. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(5):e992. Characterization of the presence of Foxp3(+) T cells from patients with different clinical forms of Chagas' disease. de Araújo FF, da Silveira AB, Correa-Oliveira R, Chaves AT, Adad SJ, Fiuza JA, Fares RC, Ferreira KS, Fujiwara RT, Silva Gomes JA. Hum Pathol. 2011 Feb;42(2):299-301.

Contribuições :

Considerando a importância da resposta imune inata no controle e/ou desenvolvimento da patogênese chagásica, bem como moléculas inflamatórias (metaloproteinases, citocinas e inflamassomos) na promoção da inflamação e do remodelamento cardíaco, surge o questionamento se os eventos de disfunção ventricular, observados nos pacientes portadores da forma clínica CARD, estariam associados à presença de níveis elevados dessas moléculas. A busca por biomarcadores que antecedem a evolução clínica e o remodelamento cardíaco pode significar o avanço necessário para uma possível intervenção farmacológica, a fim de anteceder o acometimento cardíaco, minimizar o risco de morte súbita nestes pacientes e impedir a insuficiência cardíaca. Dessa forma, o nosso grupo de pesquisa pretende investigar o papel da imunidade inata e a expressão de candidatos a biomarcadores como citocinas, quimiocinas, inflamassomas e metaloproteinases, no desenvolvimento e/ou controle das manifestações cardíacas de diferentes intensidades observadas durante a fase crônica da doença de Chagas. A identificação de moléculas e células que seletivamente possam suprimir o excesso de inflamação enquanto preserva as funções reparativas é

uma nova estratégia terapêutica que pode intensificar a recuperação de indivíduos com alterações cardíacas. A experiência do nosso grupo em estudos da resposta imune humana é, sem dúvida, importante para o desenvolvimento de projetos em conjunto com vários pesquisadores da Fiocruz.

Interações :

As instituições envolvidas nesse projeto são o Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Centro de Treinamento e Referência em doenças infecciosas e parasitárias (CTR-DIP), ambos da Universidade Federal de Minas Gerais, além do Centro de Pesquisas Rene Rachou (CPqRR)- FIOCRUZ tem um histórico de trabalho conjunto em cooperação de vários anos com um grande número de trabalhos publicados e que demonstram a capacidade do grupo em desenvolver o projetos em doença de Chagas. A equipe conta com a integração de clínicos e imunologistas na área da doença de Chagas (DCh). É importante salientar que união desse grupo multidisciplinar cria condições necessárias para responder às questões formuladas em nossa linha de pesquisa, além de outras, a serem exploradas em futuro próximo. Este projeto se destina à cristalização de grupo de investigadores clínicos e de pesquisa básica, que se congregarão no sentido de responder questões relevantes no contexto da DCh, mediante esforço colaborativo que se inicia com o recrutamento de pacientes chagásicos e continua com o perfil de marcadores potenciais de valor prognóstico e de envolvimento fisiopatológico.

Imunologia Clínica -

<http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/1511624882458421>

Protocolo: 2015.247.03032747

Status:

ACEITO

Unidade: IOC **Setor:** Imunologia
Clínica **Departamento:** .

Líder: ROSA TEIXEIRA DE
PINHO **E-mail:** rospinho@ioc.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 5.2. Imunobiologia e imunorregulação, imunopatologia das infecções, das doenças crônicas não transmissíveis e das alergias

Trabalhos :

1) Nihei J, Cardillo F, Dos Santos WL, Pontes-de-Carvalho L, Mengel J. Administration of a nondepleting anti-CD25 monoclonal antibody reduces disease severity in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2014 Jun;4(2):128-37. 2) de Araújo FF, Vitelli-Avelar DM, Teixeira-Carvalho A, Antas PR, Assis Silva Gomes J, Sathler-Avelar R, Otávio Costa Rocha M, Elói-Santos SM, Pinho RT, Correa-Oliveira R, Martins-Filho OA. Regulatory T cells phenotype in different clinical forms of Chagas' disease. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2014 Jun;4(2):128-37. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e992. 3) Pinho RT, Antas PRZ. Biomarkers for the neglected Chagas disease: how remarkable! - *Jacobs Journal of Biomarkers*, 1(1), 2015, 06-10.

Contribuições :

Obtenção de bio-marcadores para a doença de Chagas e novas abordagens terapêuticas.

Interações :

Roberto Coury Pedrosa - Cardiologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Grupo Integrado de Pesquisas em Biomarcadores

<http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/2963641152639836>

Protocolo: 2015.68.25092011 **Status:** ACEITO

Unidade: CPqRR **Setor:** Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração **Departamento:** Não se aplica

Líder: OLINDO ASSIS MARTINS FILHO **E-mail:** oamfilho@cpqrr.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 5.4. Estudos celulares, bioquímicos e moleculares do processo inflamatório, mecanismos fisiopatológicos e perspectivas terapêuticas nas respostas inflamatórias local e sistêmica

Trabalhos :

1: Martins-Filho OA, Pereira ME, Carvalho JF, Cançado JR, Brener Z. Flow cytometry, a new approach to detect anti-live trypomastigote antibodies and monitor the efficacy of specific treatment in human Chagas' disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995 Sep;2(5):569-73. 2: Araújo MS, Martins-Filho OA, Pereira ME, Brener Z. A combination of benznidazole and ketoconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Jun;45(6):819-24. 3: Cordeiro FD, Martins-Filho OA, Da Costa Rocha MO, Adad SJ, Corrêa-Oliveira R, Romanha AJ. Anti-Trypanosoma cruzi immunoglobulin G1 can be a useful tool for diagnosis and prognosis of human Chagas' disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001 Jan;8(1):112-8. 4: Martins-Filho OA, Elói-Santos SM, Teixeira Carvalho A, Oliveira RC, Rassi A, Luquetti AO, Rassi GG, Brener Z. Double-blind study to evaluate flow cytometry analysis of anti-live trypomastigote antibodies for monitoring treatment efficacy in cases of human Chagas' disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Sep;9(5):1107-13. 5: Gomes JA, Bahia-Oliveira LM, Rocha MO, Martins-Filho OA, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th1-specific immune response. *Infect Immun.* 2003 Mar;71(3):1185-93. 6: Sathler-Avelar R, Lemos EM, Reis DD, Medrano-Mercado N, Araújo-Jorge TC, Antas PR, Corrêa-Oliveira R, Teixeira-Carvalho A, Elói-Santos SM, Favato D, Martins-Filho OA. Phenotypic features of peripheral blood leucocytes during early stages of human infection with Trypanosoma cruzi. *Scand J Immunol.* 2003 Dec;58(6):655-63. 7: Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Dias JC, Pascoal VP, Teixeira-Carvalho A, Lage PS, Elói-Santos SM, Corrêa-Oliveira R, Martins-Filho OA. Chagasic patients with indeterminate clinical form of the disease have high frequencies of circulating CD3+CD16-CD56+ natural killer T cells and CD4+CD25High regulatory T lymphocytes. *Scand J Immunol.* 2005 Sep;62(3):297-308. 8: Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Massara RL, Borges JD, Lage PS, Lana M, Teixeira-Carvalho A, Dias JC, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. Are increased frequency of macrophage-like and natural killer (NK) cells, together with high levels of NKT and CD4+CD25high T cells balancing activated CD8+ T cells, the key to control Chagas' disease morbidity? *Clin Exp Immunol.* 2006 Jul;145(1):81-92. 9: Sathler-Avelar R, Vitelli-Avelar DM, Massara RL, Borges JD, Lana M, Teixeira-Carvalho A, Dias JC, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. Benznidazole treatment during early-indeterminate Chagas' disease shifted the cytokine expression by innate and adaptive immunity cells toward a type 1-modulated immune profile. *Scand J Immunol.* 2006 Nov;64(5):554-63. 10: Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Wendling AP, Rocha RD, Teixeira-Carvalho A, Martins NE, Dias JC, Rassi A, Luquetti AO, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. Non-conventional flow cytometry approaches to detect anti-Trypanosoma cruzi immunoglobulin G in the clinical laboratory. *J Immunol Methods.* 2007 Jan 10;318(1-2):102-12. Epub 2006 Nov 13. 11: Carneiro CM, Martins-Filho OA, Reis AB, Veloso VM, Araújo FM, Bahia MT, de Lana M, Machado-Coelho GL, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R, Tafuri WL. Differential impact of metacyclic and blood trypomastigotes on parasitological, serological and phenotypic features triggered during acute Trypanosoma cruzi infection in dogs. *Acta Trop.* 2007 Feb;101(2):120-9. Epub 2007 Jan 10. 12: Martins HR, Silva RM, Valadares HM, Toledo MJ, Veloso VM, Vitelli-Avelar DM, Carneiro CM, Machado-Coelho GL, Bahia MT, Martins-Filho OA, Macedo AM, Lana M. Impact of dual infections on chemotherapeutic efficacy in BALB/c mice infected with major genotypes of Trypanosoma cruzi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep;51(9):3282-9. Epub 2007 Jul 16. 13: Sathler-Avelar R, Vitelli-Avelar DM, Massara RL, de Lana M, Pinto Dias JC, Teixeira-Carvalho A, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. Etiological treatment during early chronic indeterminate Chagas disease incites an activated status on innate and adaptive immunity associated with a type 1-modulated cytokine pattern. *Microbes Infect.* 2008 Feb;10(2):103-13. doi: 10.1016/j.micinf.2007.10.009. Epub 2007 Oct 22. 14: Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Teixeira-Carvalho A, Pinto Dias JC, Gontijo ED, Faria AM, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. Strategy to assess the overall cytokine profile of circulating leukocytes and its association with distinct clinical forms of human Chagas disease. *Scand J Immunol.* 2008 Nov;68(5):516-25. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02167.x. Epub 2008 Sep 18. 15: Fiuza JA, Fujiwara RT, Gomes JA, Rocha MO, Chaves AT, de Araújo FF, Fares RC, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Cançado GG, Correa-Oliveira R. Profile of central and effector memory T cells in the progression of chronic human chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 Sep 9;3(9):e512. doi: 10.1371/journal.pntd.0000512. 16: Lana Md, Lopes LA, Martins HR, Bahia MT, Machado-de-Assis GF, Wendling AP, Martins-Filho OA, Montoya RA, Dias JC, Albajar-Viñas P, Coura JR. Clinical and laboratory status of patients with chronic Chagas disease living in a vector-

controlled area in Minas Gerais, Brazil, before and nine years after aetiological treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Dec;104(8):1139-47. 17: Rodrigues CM, Valadares HM, Francisco AF, Arantes JM, Campos CF, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Araujo MS, Arantes RM, Chiari E, Franco GR, Machado CR, Pena SD, Faria AM, Macedo AM. Coinfection with different *Trypanosoma cruzi* strains interferes with the host immune response to infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Oct 12;4(10):e846. doi: 10.1371/journal.pntd.0000846. 18: Souza-Fagundes EM, Cota BB, Rosa LH, Romanha AJ, Corrêa-Oliveira R, Rosa CA, Zani CL, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA. In vitro activity of hypnophilin from *Lentini strigosus*: a potential prototype for Chagas disease and leishmaniasis chemotherapy. *Braz J Med Biol Res*. 2010 Nov;43(11):1054-61. Epub 2010 Oct 14. 19: Matos CS, Coelho-Dos-Reis JG, Rassi A, Luquetti AO, Dias JC, Eloi-Santos SM, Gomes IT, Vitelli-Avelar DM, Wendling AP, Rocha RD, Teixeira-Carvalho A, Peruhype-Magalhães V, Andrade MC, Martins-Filho OA. Applicability of an optimized non-conventional flow cytometry method to detect anti-*Trypanosoma cruzi* immunoglobulin G for the serological diagnosis and cure assessment following chemotherapeutic treatment of Chagas disease. *J Immunol Methods*. 2011 Jun 30;369(1-2):22-32. doi: 10.1016/j.jim.2011.03.007. Epub 2011 Apr 6. 20: Wendling AP, Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Geiger SM, Teixeira-Carvalho A, Gontijo ED, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. The use of IgG antibodies in conventional and non-conventional immunodiagnostic tests for early prognosis after treatment of Chagas disease. *J Immunol Methods*. 2011 Jul 29;370(1-2):24-34. doi: 10.1016/j.jim.2011.05.003. Epub 2011 May 17. 21: de Araújo FF, Vitelli-Avelar DM, Teixeira-Carvalho A, Antas PR, Assis Silva Gomes J, Sathler-Avelar R, Otávio Costa Rocha M, Elói-Santos SM, Pinho RT, Correa-Oliveira R, Martins-Filho OA. Regulatory T cells phenotype in different clinical forms of Chagas' disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e992. doi: 10.1371/journal.pntd.0000992. Epub 2011 May 31. Review. 22: Gomes JA, Campi-Azevedo AC, Teixeira-Carvalho A, Silveira-Lemos D, Vitelli-Avelar D, Sathler-Avelar R, Peruhype-Magalhães V, Silvestre KF, Batista MA, Schachnik NC, Correa-Oliveira R, Eloi-Santos S, Martins-Filho OA. Impaired phagocytic capacity driven by downregulation of major phagocytosis-related cell surface molecules elicits an overall modulatory cytokine profile in neutrophils and monocytes from the indeterminate clinical form of Chagas disease. *Immunobiology*. 2012 Oct;217(10):1005-16. doi: 10.1016/j.imbio.2012.01.014. Epub 2012 Jan 20. 23: Vieira PM, Francisco AF, Machado EM, Nogueira NC, Fonseca Kda S, Reis AB, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Tafuri WL, Carneiro CM. Different infective forms trigger distinct immune response in experimental Chagas disease. *PLoS One*. 2012;7(3):e32912. doi: 10.1371/journal.pone.0032912. Epub 2012 Mar 7. 24: Sathler-Avelar R, Vitelli-Avelar DM, Elói-Santos SM, Gontijo ED, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA. Blood leukocytes from benznidazole-treated indeterminate chagas disease patients display an overall type-1-modulated cytokine profile upon short-term in vitro stimulation with *Trypanosoma cruzi* antigens. *BMC Infect Dis*. 2012 May 24;12:123. doi: 10.1186/1471-2334-12-123. 25: Machado-de-Assis GF, Silva AR, Do Bem VA, Bahia MT, Martins-Filho OA, Dias JC, Albajar-Viñas P, Torres RM, Lana M. Posttherapeutic cure criteria in Chagas' disease: conventional serology followed by supplementary serological, parasitological, and molecular tests. *Clin Vaccine Immunol*. 2012 Aug;19(8):1283-91. doi: 10.1128/0144-5019.00274-12. Epub 2012 Jun 27. 26: Poveda C, Fresno M, Gironès N, Martins-Filho OA, Ramírez JD, Santi-Rocca J, Marin-Neto JA, Morillo CA, Rosas F, Guhl F. Cytokine profiling in Chagas disease: towards understanding the association with infecting *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (a BENEFIT TRIAL sub-study). *PLoS One*. 2014 Mar 7;9(3):e91154. doi: 10.1371/journal.pone.0091154. eCollection 2014. 27: Alessio GD, Côrtes DF, Machado de Assis GF, Júnior PA, Ferro EA, Antonelli LR, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, de Lana M. Innovations in diagnosis and post-therapeutic monitoring of Chagas disease: Simultaneous flow cytometric detection of IgG1 antibodies anti-live amastigote, anti-live trypomastigote, and anti-fixed epimastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. *J Immunol Methods*. 2014 Nov;413:32-44. doi: 10.1016/j.jim.2014.07.005. Epub 2014 Jul 24. 28: Oliveira-Silva JC, Machado-de-Assis GF, Oliveira MT, Paiva NC, Araújo MS, Carneiro CM, Martins-Filho OA, Martins HR, Lana M. Experimental benznidazole treatment of *Trypanosoma cruzi* II strains isolated from children of the Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil, with Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 Jan 23:0. [Epub ahead of print]. 29: Campi-Azevedo AC, Gomes JA, Teixeira-Carvalho A, Silveira-Lemos D, Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Peruhype-Magalhães V, Béla SR, Silvestre KF, Batista MA, Schachnik NC, Correa-Oliveira R, Eloi-Santos SM, Martins-Filho OA. Etiological treatment of Chagas disease patients with benznidazole lead to a sustained pro-inflammatory profile counterbalanced by modulatory events. *Immunobiology*. 2015 May;220(5):564-74. doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.006. Epub 2015 Jan 8. 30: Oliveira-Silva JC, Machado-de-Assis GF, Oliveira MT, Paiva NC, Araújo MS, Carneiro CM, Martins-Filho OA, Martins HR, Lana Md. Experimental benznidazole treatment of *Trypanosoma cruzi* II strains isolated from children of the Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil, with Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 Feb;110(1):86-94. doi: 10.1590/0074-02760140260. Epub 2015 Jan 23. 31: Teixeira-Carvalho A, Campos FM, Geiger SM, Rocha RD, de Araújo FF, Vitelli-Avelar DM, Andrade MC, Araújo MS, Lemos EM, de Freitas Carneiro Proietti AB, Sabino EC, Caldas RG, Freitas CR, Campi-Azevedo AC, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. FC-TRIPLEX Chagas/Leish IgG1: a multiplexed flow cytometry method for differential serological diagnosis of chagas disease and leishmaniasis. *PLoS One*. 2015 Apr 15;10(4):e0122938. doi: 10.1371/journal.pone.0122938. eCollection 2015. 32: Porrás AI, Yadon ZE, Altchek J, Britto C, Chaves GC, Flevaud L, Martins-Filho OA, Ribeiro I, Schijman AG, Shikanai-Yasuda MA, Sosa-Estani S, Stobbaerts E, Zicker F. Target Product Profile (TPP) for Chagas Disease Point-of-Care Diagnosis and Assessment of Response to Treatment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Jun 4;9(6):e0003697. doi: 10.1371/journal.pntd.0003697. eCollection 2015 Jun.

Contribuições :

O GIPB pretende propor para o PPT contribuições no estudo de aspectos fenotípicos celulares e moleculares aplicados ao diagnóstico, monitoração de evolução clínica e pós-terapêutica na doença de Chagas. O grupo também poderá contribuir no manejo clínico de pacientes, desenvolvimento de métodos inovadores de diagnóstico e monitoração, elucidação de mecanismos celulares e moleculares envolvidos na fisiopatogenia da doença e ensaios in vitro para avaliação de atividade imunomoduladora de novas drogas candidatas para doença de Chagas.

Interações :

O grupo possui interações com grupos externos à FIOCRUZ há vários anos nos temas citados anteriormente nesse formulário: Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências Biológicas e Hospital das Clínicas da UFMG e Faculdade de Farmácia e Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas da UFOP.

Novas abordagens terapêuticas com base em inovação tecnológica/ dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/6826555928125622

Protocolo: 2015.26.16045008 **Status:** ACEITO

Unidade: IOC **Setor:** Laboratório de Genômica Funcional e bioinformática **Departamento:** DBBM

Líder: MARIANA CALDAS WAGHABI **E-mail:** mariana@ioc.fiocruz.br

Programa: Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 1.1 - Doença de Chagas 6.3 Desenvolvimento e estudo de modelos para avaliação de fármacos, biofármacos, vacinas, terapias celulares, e estudos de controle de qualidade

Trabalhos :

Araújo-Jorge TC, Waghabi MC, Soeiro Mde N, Keramidas M, Bailly S, Feige JJ. Pivotal role for TGF-beta in infectious heart disease: The case of Trypanosoma cruzi infection and consequent Chagasic cardiomyopathy. Cytokine Growth Factor Rev. 2008 Oct-Dec;19(5-6):405-13. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.08.002. Epub 2008 Oct 19.

Waghabi MC, de Souza EM, de Oliveira GM, Keramidas M, Feige JJ, Araújo-Jorge TC, Bailly S. Pharmacological inhibition of transforming growth factor beta signaling decreases infection and prevents heart damage in acute Chagas' disease. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Nov;53(11):4694-701. doi: 10.1128/AAC.00580-09. Epub 2009 Sep 8.

Waghabi MC, Coutinho-Silva R, Feige JJ, Higuchi Mde L, Becker D, Burnstock G, Araújo-Jorge TC. Gap junction reduction in cardiomyocytes following transforming growth factor-beta treatment and Trypanosoma cruzi infection. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Dec;104(8):1083-90.

de Oliveira FL, Araújo-Jorge TC, de Souza EM, de Oliveira GM, Degraive WM, Feige JJ, Bailly S, Waghabi MC. Oral administration of GW788388, an inhibitor of transforming growth factor beta signaling, prevents heart fibrosis in Chagas disease. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(6):e1696. doi: 10.1371/journal.pntd.0001696. Epub 2012 Jun 12.

Araújo-Jorge TC, Waghabi MC, Bailly S, Feige JJ. The TGF- β pathway as an emerging target for Chagas disease therapy. Clin Pharmacol Ther. 2012 Nov;92(5):613-21. doi: 10.1038/clpt.2012.102. Epub 2012 Sep 19.

Review. Saraiva RM, Waghabi MC, Vilela MF, Madeira FS, Sperandio da Silva GM, Xavier SS, Feige JJ, Hasslocher-Moreno AM, Araujo-Jorge TC. Predictive value of transforming growth factor- β 1 in Chagas disease: towards a biomarker surrogate of clinical outcome. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2013 Aug;107(8):518-25. doi: 10.1093/trstmh/trt050. Epub 2013 Jun 20.

Ferrão PM, d'Avila-Levy CM, Araujo-Jorge TC, Degraive WM, Gonçalves Ada S, Garzoni LR, Lima AP, Feige JJ, Bailly S, Mendonça-Lima L, Waghabi MC. Cruzipain Activates Latent TGF- β from Host Cells during T. cruzi Invasion. PLoS One. 2015 May 4;10(5):e0124832. doi: 10.1371/journal.pone.0124832. eCollection 2015.

Contribuições :

Teste de novos compostos reversores de fibrose cardíaca para doença de Chagas crônica

Interações :

INSERM, GSK, Genzyme, Novartis

Laboratório de Investigação Cardiovascular -

<http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/4579493874561204>

Protocolo: 2015.293.06121917 **Status:** ACEITO

Unidade: IOC **Setor:** Laboratório de Investigação Cardiovascular **Departamento:** Laboratório de Investigação Cardiovascular

Líder: LUCIANA LOPES DE ALMEIDA RIBEIRO GARZONI **E-mail:** largarz@ioc.fiocruz.br

Programa: 1.1 - Doença de Chagas (Fio-Chagas) **Linha:** 6.3 Desenvolvimento e estudo de modelos para avaliação de fármacos, biofármacos, vacinas, terapias celulares, e estudos de controle de qualidade

Trabalhos :

Cruzipain Activates Latent TGF- β from Host Cells during T. cruzi Invasion. Ferrão PM, d'Avila-Levy CM, Araujo-Jorge TC, Degraive WM, Gonçalves Ada S, Garzoni LR, Lima AP, Feige JJ, Bailly S, Mendonça-Lima L, Waghbi MC. PLoS One. 2015 May 4;10(5):e0124832. doi: 10.1371/journal.pone.0124832. eCollection 2015. Acute Chagas disease induces cerebral microvasculopathy in mice. Nisimura LM, Estato V, de Souza EM, Reis PA, Lessa MA, Castro-Faria-Neto HC, Pereira MC, Tibiriçá E, Garzoni LR. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Jul 10;8(7):e2998. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are differentially expressed in patients with indeterminate and cardiac clinical forms of Chagas disease. Fares RC, Gomes Jde A, Garzoni LR, Waghbi MC, Saraiva RM, Medeiros NI, Oliveira-Prado R, Sangenis LH, Chambela Mda C, de Araújo FF, Teixeira-Carvalho A, Damásio MP, Valente VA, Ferreira KS, Sousa GR, Rocha MO, Correa-Oliveira R. Infect Immun. 2013 Oct;81(10):3600-8. Recent developments in the interactions between caveolin and pathogens. Machado FS, Rodriguez NE, Adesse D, Garzoni LR, Esper L, Lisanti MP, Burk RD, Albanese C, Van Doorslaer K, Weiss LM, Nagajyothi F, Nosanchuk JD, Wilson ME, Tanowitz HB. Adv Exp Med Biol. 2012;729:65-82. Gap junctions and chagas disease. Adesse D, Goldenberg RC, Fortes FS, Jasmin, Iacobas DA, Iacobas S, Campos de Carvalho AC, de Narareth Meirelles M, Huang H, Soares MB, Tanowitz HB, Garzoni LR, Spray DC. Adv Parasitol. 2011;76:63-81. Amiodarone inhibits Trypanosoma cruzi infection and promotes cardiac cell recovery with gap junction and cytoskeleton reassembly in vitro. Adesse D, Azzam EM, Meirelles Mde N, Urbina JA, Garzoni LR. Transcriptomic signatures of alterations in a myoblast cell line infected with four distinct strains of Trypanosoma cruzi. Adesse D, Iacobas DA, Iacobas S, Garzoni LR, Meirelles Mde N, Tanowitz HB, Spray DC. Am J Trop Med Hyg. 2010 May;82(5):846-54. Trypanosoma cruzi infection results in the reduced expression of caveolin-3 in the heart. Adesse D, Lisanti MP, Spray DC, Machado FS, Meirelles Mde N, Tanowitz HB, Garzoni LR. Cell Cycle. 2010 Apr 15;9(8):1639-46. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jan;55(1):203-10. Fibrosis and hypertrophy induced by Trypanosoma cruzi in a three-dimensional cardiomyocyte-culture system. Garzoni LR, Adesse D, Soares MJ, Rossi MI, Borojevic R, de Meirelles Mde N. J Infect Dis. 2008 Mar 15;197(6):906-15.

Contribuições :

Estamos iniciando estudo clínico avaliando a microcirculação periférica de pacientes com doença de Chagas crônica e os mecanismos envolvidos na regulação da angiogênese. Dados recentes do grupo demonstraram em modelo animal que a infecção pelo T. cruzi altera a microcirculação cerebral de camundongos. O objetivo é entender o efeito da infecção na microcirculação e avaliar se as alterações da microcirculação periférica podem ter algum valor prognóstico na evolução da cardiomiopatia chagásica.

Interações :

Nosso grupo tem estreita colaboração com o Instituto Nacional de Cardiologia onde são realizados os testes da microcirculação funcional e função endotelial nos pacientes.

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos, Rio de Janeiro - CEP: 21040-360 - Tel: (0xx21) 3885-1696