



# UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Campus UFRJ Duque de Caxias

Professor Geraldo Cidade

UFRJ

ATA DA XL SESSÃO DO CONSELHO DELIBERATIVO PROVISÓRIO DO CAMPUS DA UFRJ DUQUE DE CAXIAS – PROFESSOR GERALDO CIDADE, REALIZADA SOB A PRESIDÊNCIA DO PROFESSOR E DIRETOR GERAL JUAN MARTIN OTALORA GOICOCHEA, NO DIA 10 DE AGOSTO DE 2018, ÀS 9 HORAS E 48 MINUTOS, NA SALA DE REUNIÃO 01, DO CAMPUS UFRJ DUQUE DE CAXIAS – PROFESSOR GERALDO CIDADE – RODOVIA WASHINGTON LUIZ, KM 104,5 – SANTA CRUZ DA SERRA – DUQUE DE CAXIAS – RJ.

Compareceram à sessão os seguintes Conselheiros: a Professora Adjunta e Coordenadora do Curso de Pós-graduação de Bioquímica e Biologia Molecular - Luisa Andrea Ketzer; a Assistente em Administração e Representante dos Técnicos-Administrativos - Hemily Gleise de Queiroz Silva; a Professora Adjunta e Diretora Acadêmica - Mônica de Mesquita Lacerda; o Diretor Administrativo - Evandro Costa de Souza; a Professora Adjunta e Coordenadora do Curso de Biofísica e Coordenadora de Extensão - Marisa Carvalho Suarez; o Professor Adjunto e Representante dos Docentes - Fernando Luiz Ferreira Rodrigues; a Professora Adjunta e Coordenadora do curso de Biotecnologia Beatriz Blanco Siffert; a Professora Adjunta e Coordenadora do curso de Mestrado Profissional em Formação Científica para Professores de Biologia - Carolina Alvares da Cunha de Azeredo Braga; o Técnico em Assuntos Educacionais e Representante dos Técnicos-Administrativos - Eliseu Roque do Espírito Santo; sob a Presidência do Professor Adjunto e Diretor Geral Juan Martin Otalora Goicochea, às nove horas e quarenta e oito minutos, teve início a Reunião do Conselho Deliberativo Provisório do Polo de Xerém – UFRJ. Registra-se a presença do vice-diretor Kleber Luiz de Araújo e Souza, que participa como convidado. Ao iniciar, o Diretor Juan registra as ausências justificadas dos conselheiros: Josué Xavier de Carvalho e Maria Cecília Ribeiro Menks – os Conselheiros acolhem as justificativas. Juan registra que não houve justificativa dos representantes dos discentes. Em seguida, Juan solicita que a pauta seja discutida antes dos informes, os Conselheiros concordam. Dessa forma, Juan faz a leitura da ordem do dia: 1. Rotinas Acadêmicas; 2. Aprovação dos resultados de progressão funcional dos professores : Juliany Cola Fernandes Rodrigues ; Juan Martin Otalora Goicochea; Marisa Carvalho Suarez. Todos de adjunto IV para associado; 3. Proposta de Pesquisador Visitante Senior para o PGBqBM – Tiago Fleming Outeiro e 4. Movimentações na Comissão de Biossegurança – os Conselheiros aprovam a Pauta por unanimidade. Juan inicia a discussão dos itens: Quanto ao item 1 – Rotinas acadêmicas – a Diretora Acadêmica Mônica Lacerda listou os pedidos de inclusão de disciplinas e cancelamento de matrícula feito por alunos, conforme anexo, as rotinas acadêmicas são aprovadas por unanimidade pelo Conselho. Mônica registra que a Secretaria Acadêmica passará a quantificar os cancelamentos de matrícula, para identificar o que tem gerado essa demanda. Nesse momento Juan se ausenta da sessão e passa a presidência temporariamente para o Vice Diretor-Geral, Kleber Luiz. Quanto ao item 2 – Hemily registra que os professores: Juliany Cola Fernandes Rodrigues ; Juan Martin Otalora Goicochea; Marisa Carvalho Suarez foram aprovados por



UFRJ

## UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Campus UFRJ Duque de Caxias

Professor Geraldo Cidade

suas bancas de progressão, todos de Adjunto IV para Associado - o resultado é homologado pela maioria dos Conselheiros, com 1 (uma) abstenção. Quanto ao item 3 – Luisa Ketzer fala sobre a proposta de pesquisa, conforme anexo, em seguida, registra o perfil do candidato escolhido (Tiago Fleming) e esclarece que o projeto e a escolha do candidato foram aprovados pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação de Bioquímica e Biologia Molecular; Carolina Braga acrescenta informações a respeito da experiência do candidato e fala a respeito de suas publicações – os Conselheiros aprovam o item por unanimidade. Quanto ao item 4 – Carolina fala a respeito das últimas movimentações de membros da Comissão de Biossegurança, registrando a saída da discente Monique de Castro Pontes - DRE:116182285 e a entrada de novos membros, são eles: Leonardo de Castro Palmieri - SIAPE: 2946049 como responsável por Infraestrutura Física (incêndio, eletricidade, água, manejo de lixo e reciclagem) - Justificativa: Docente, Biomédico, Doutorado em Química Biológica e Brigadista (2018). Jamila Monteiro dos Santos - SIAPE: 2198697 como responsável suplente em Riscos Biológicos (agentes biológicos e biotério) - Justificativa: Técnica, Graduação em Ciências Biológicas; Doutorado em Química Biológica (UFRJ); curso em "Capacitação em Biossegurança da Pesquisa Científica" (UFRJ) concluído em 2016. Por último, Carolina diz que a Comissão está buscando outro discente para suprir a saída da Monique. Finalizando os assuntos da Pauta, Juan abre a oportunidade para os informes: 1. Juan fala sobre o atraso na instalação da passarela provisória em frente ao Campus e apresenta a solução sugerida pela Prefeitura Municipal de Duque de Caxias, explicando que o próprio prefeito Washington Reis ofereceu um ônibus da Prefeitura Municipal para funcionar como transporte circular, com a finalidade de servir à Comunidade Universitária, suprimindo a ausência da passarela, Juan deixa claro que o aceite dessa solução possibilitaria o início das aulas no dia 22 de agosto de 2018, atrasando menos o calendário acadêmico (uma vez que as aulas deveriam ter sido iniciadas no último dia 06 de agosto. Juan registra ainda que essa negociação tem sido feita diretamente com o Reitor; após discussão, fica definido que será convocada uma reunião extraordinária do CDPX, para tratar especificamente desse assunto e os Representantes irão consultar seus pares, para apresentar seus posicionamentos nessa reunião. Juan solicita que Mônica consulte a possibilidade de usar a semana do SIAC, para ministrar aulas, diminuindo assim o prejuízo com o atraso do início das aulas; 2. Mônica registra que já levou a possibilidade de alteração do Calendário Acadêmico ao CEG, justificando a questão da ausência da passarela e os mesmos foram receptivos; 3. Evandro informa que a fibra de internet já chegou ao Campus e diz que a equipe de TI tem acompanhado os trabalhos, registra ainda que no momento está pendente a compra de um ar condicionado para refrigerar a sala onde ficará o roteador da RNP. Evandro fala ainda sobre a conclusão da licitação para o Restaurante Universitário e sobre a permissão temporária para serviços de lanchonete no Campus. Evandro fala ainda a respeito das compras de persiana e *insulfilm* para as janelas do Campus e esclarece como funcionará a distribuição das chaves e a divisão da equipe de limpeza no Campus e no Polo Xerém. Juan



UFRJ

# UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Campus UFRJ Duque de Caxias

Professor Geraldo Cidade

solicita que os bebedouros sejam isolados até que se consiga filtros para esses; 4. Kleber informa que a Nadine, assessora da Reitora, fez contato para destacar a importância de se conseguir verbas por meio de Emendas Parlamentares e se compromete em enviar aos docentes as orientações recebidas; 5. Kleber registra que a Direção Geral aprovou as compras de itens para equipar o Biotério para acreditação; 6. Kleber registra que apresentou o pleito de criação do Numpex-Nano ao CT-Infra; 7. Fernando informa que confeccionou um mapa do Campus e pede que Evandro faça a revisão, para que ele possa imprimir, para colocar na frente dos Blocos do Campus e solicite inclusão no site. Nada mais havendo a tratar, o presidente do conselho, Professor Juan Martin Otalora Goicochea, encerrou a sessão às 12 horas. Eu, Daniele Marins Silva Nogueira, Assessora do Gabinete da Direção, para constar, lavro a presente ata, que, aprovada na sessão de 31 de agosto de 2018, é assinada por mim Daniele Marins Silva Nogueira e pelo Diretor-Geral Juan Martin Otalora

Goicochea

Juan Martin Otalora Goicochea



Juan Martin Otalora Goicochea  
Diretor Geral  
UFRJ - Polo Xerém  
SIAPE 1759723



**Lista de Presença da XL Reunião do Conselho Deliberativo Provisório do Campus  
UFRJ – Xerém, realizada em 10 de agosto de 2018**

Juan Martin Otalora Goicochea	<i>Juan Otalora</i>
Kleber Luiz de Araújo e Souza	<i>Kleber</i>
Mônica de Mesquita Lacerda	<i>Mônica Lacerda</i>
Evandro Costa de Souza	<i>Evandro Costa de Souza</i>
Denílson de Oliveira Lau	—
Beatriz Blanco Siffert	<i>Beatriz B. Siffert</i>
Carolina Alvares da Cunha de Azeredo Braga	<i>Carolina</i>
Eliseu Roque do Espírito Santo	<i>Eliseu Roque</i>
Fátima Cristina Dos Santos	—
Fernando Luiz Ferreira Rodrigues	<i>Fernando</i>
Hemily Gleise de Queiroz Silva	<i>Hemily Gleise de Queiroz Silva</i>
Joanna Maria Teixeira de Azeredo Ramos	—
Josué Xavier de Carvalho	—
Juliany Cola Fernandes Rodrigues	—
Julieta Schachter	—
Luisa Andrea Ketzler	<i>Luisa A. Ketzler</i>
Marcus Vinícius de Oliveira Moutinho	—
Maria Cecília Ribeiro Menks	—
Marisa Carvalho Suarez	<i>Marisa Carvalho Suarez</i>
Daiane Soares	—
Joyce Cristina Guimarães de Oliveira	—
Jully Regina da Mota	—



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**  
**POLO UFRJ - XERÉM**  
**Secretaria Acadêmica de Graduação**

**RELAÇÃO DE AGF'S PARA A REUNIÃO DA CPX**  
**10/08/2018**

**INCLUSÃO DE DISCIPLINA**

**ALUNO:** Bianca Cominoti Carneiro  
**DRE:** 114139503  
**DISCIPLINA:** Bas Mol Farmacologia e Toxicologia  
**CÓD. DISCIPLINA:** XFL360  
**PROFESSOR:** Beatriz Blanco Siffert  
**NOTA:** 8,8  
**PERÍODO:** 2018-1

**ALUNO:** Diana Baense de Abreu  
**DRE:** 113204753  
**DISCIPLINA:** Química Experimental para Biociências  
**CÓD. DISCIPLINA:** XQM131  
**PROFESSOR:** Aline Carvalho  
**NOTA:** 6,3  
**PERÍODO:** 2018-1

**ALUNO:** Werner Florentino Brandão  
**DRE:** 112017470  
**DISCIPLINA:** Ideação, Marketing e Competit.  
**CÓD. DISCIPLINA:** XTD009  
**PROFESSOR:** Leonardo José dos Santos  
**NOTA:** 9,0  
**PERÍODO:** 2017-2



Juan Martin Otalora Goicochea  
Diretor Geral  
UFRJ - Polo Xerém  
SIAPE 1759723

Polo UFRJ - Xerém  
Estrada de Xerém nº 27 - Duque de Caxias - RJ  
Telefones: (21) 2560-6053  
E-mail: secretaria@xerem.ufrj.br



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**  
**POLO UFRJ - XERÉM**  
**Secretaria Acadêmica de Graduação**

**CANCELAMENTO DE MATRÍCULA**

**Curso: Ciências Biológicas - Biotecnologia**

**ALUNO:** Lucas da Silva Carnielo de Oliveira

**DRE:** 117200997

**ALUNO:** Natália Barbosa Franco

**DRE:** 118047554

**ALUNO:** Renan Rocha da Silva

**DRE:** 117133695

**Curso: Ciências Biológicas - Biofísica**

**ALUNO:** Caroline de Oliveira Bastos

**DRE:** 117220858

**ALUNO:** Luysa Eduarda Alves Veloso

**DRE:** 117207664

**ALUNO:** Pedro Henrique de Oliveira Pereira

**DRE:** 117249022

**Curso: Nanotecnologia**

**ALUNO:** Elaine dos Santos Figueiredo

**DRE:** 118114602

**ALUNO:** Lucas Maia Perlingeiro Salles de Almeida

**DRE:** 118037452



Juan Martin Otalora Goicochea  
Diretor Geral  
UFRJ - Polo Xerém  
SIAPE 1759723

Atenciosamente,



Suelten dos Santos Peixoto  
Assistente em Administração  
Secretaria Acadêmica de Graduação  
SIAPE: 2200075

Polo UFRJ - Xerém  
Estrada de Xerém nº 27 - Duque de Caxias - RJ  
Telefones: (21) 2560-6053  
E-mail: secretaria@xerem.ufrj.br

**EDITAL CEPG Nº 647/2018 PARA PROFESSOR VISITANTE SÊNIOR (PVS)**

**PROPOSTA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA EM ASSOCIAÇÃO AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR**

**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**CAMPUS DUQUE DE CAXIAS**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**

**ÁREA:**

**ESTRESSE OXIDATIVO E SUA CORRELAÇÃO COM O ENVELHECIMENTO CRONOLÓGICO E DOENÇAS NEURODEGENETIVAS**

**LABORATÓRIO DE INVESTIGAÇÃO DE FATORES DE ESTRESSE / LIFE/ INSTITUTO DE QUÍMICA – UFRJ**

**NÚCLEO MULTIDISCIPLINAR DE PESQUISA UFRJ – XERÉM EM BIOLOGIA/ NUMPEX-BIO/ CAMPUS DUQUE DE CAXIAS - UFRJ**

**I. Caracterização geral do solicitante**

Centro ou instância equivalente: CCMN

Unidade ou instância equivalente: INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-graduação: BIOQUÍMICA

ÁREA CAPES: BIOTECNOLOGIA

Em associação com:

Centro ou instância equivalente: CAMPUS DUQUE DE CAXIAS

Unidade ou instância equivalente: CAMPUS DUQUE DE CAXIAS

Programa de Pós-graduação: BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR

ÁREA CAPES: CIÊNCIAS BIOLÓGICA II

## **1. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA - PPGBq**

O PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA (PPGBq) do Instituto de Química (IQ) surgiu em 1962 e foi reconhecido pela CAPES no ano seguinte. Foi o primeiro programa nesta área no Brasil, tendo formado de lá para cá, 330 mestres e 180 doutores. Em função da tradição de pesquisa de seus professores, o Programa oferecia, originalmente, três áreas de concentração para a realização de teses: Química de Proteínas, Enzimologia e Metabolismo de Microrganismos. Ao longo de décadas de existência, o Programa assimilou técnicas modernas e, nos últimos anos, vem produzindo um número expressivo de trabalhos nas áreas de Espectrometria de Massas e RMN de Proteínas, Bioinformática, Tecnologia Enzimática, Bioprocessos e Engenharia Metabólica, além de trabalhos na área tradicional de Regulação do Metabolismo. Conjuntamente, estas áreas de pesquisa, que atendem aos aspectos fundamentais e tecnológicos da Bioquímica, refletem o perfil do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica (PPGBq) e a sua competência para o desenvolvimento da Biotecnologia no país. Como consequência natural da sua evolução, e em consonância com o seu perfil, o Programa passou, em 2008, para a área de Biotecnologia da CAPES, tendo sido classificado como nível 6 nas duas últimas avaliações CAPES.

O Programa, seja pela sua história seja pelo seu perfil, conseguiu desenvolver uma grande interação com o setor industrial, contando com a participação de profissionais com uma sólida formação em diferentes áreas do conhecimento, como química, engenharia, farmácia, biologia e física. A forte colaboração com a indústria aliada à



natureza multidisciplinar do seu corpo docente têm possibilitado o desenvolvimento de projetos que vão da Química Básica à Química Aplicada. Os grupos de pesquisa do Programa interagem numa área e noutra. Por exemplo, a Unidade Proteômica faz estudos de bioquímica fundamental (como o do proteoma do Cromossoma 15 Humano da Human Proteome Organization/ HUPO, em 2012) e tem parcerias com a FIOCRUZ, por ex., em diferentes áreas da biotecnologia aplicada à saúde. Dentre as suas muitas outras colaborações, está a com o Laboratório Brasileiro de Controle de Dopagem (LBCD). Por sua vez, o Laboratório de Biotecnologia Microbiana (LABIM) e o Laboratório BioEtanol desenvolvem projetos que vão da pesquisa básica ao escalonamento da produção de enzimas para produção de bioprodutos e biocombustíveis, ambos com financiamento do setor produtivo. O Laboratório de Investigação de Fatores de Estresse (LIFE) colabora ativamente com o BioEtanol. O LIFE é especialista no metabolismo da levedura *Saccharomyces cerevisiae* e coordena o projeto da Rede Nacional de Leveduras financiado pelo MCT/CNPq/CT-BIOTEC que visa o aprimoramento de linhagens de levedura para melhoria da eficiência do processo de produção de etanol. Usando este microrganismo como modelo experimental o LIFE coordena projetos na área da pesquisa básica como Functional Links Between fALS Sod1 mutants and oxidative stress em colaboração com a Universidade de Goettingen, Alemanha, financiado pela CAPES/DAAD.

O PPGBq possui em seus quadros profissionais que são capazes de unir o que há de mais avançado na ciência básica às habilidades tecnológicas tão necessárias ao desenvolvimento de processos biotecnológicos e à formação de recursos humanos para o setor.

### 1.1 Inserção Social e Ações Afirmativas

Os docentes do programa, e seus alunos, estão bastante envolvidos na organização de eventos (ENZITEC, BrPROT, JICTAC IQ) e de comitês avaliadores, e o programa tem ganho prêmios nacionais e internacionais pelos trabalhos desenvolvidos (Por exemplo, prêmio de melhor trabalho do CCMN na JICTAC 2016; Prêmio de Jovem Pesquisador no 13º Congresso Mundial da Organização de Proteoma Humano - HUPO, Madri, Espanha, 2014.).

O Programa contribui para a educação básica a partir do oferecimento de (ou participação em) cursos técnicos de nível médio. A Profa Elis Eleutherio do PPGBq, em conjunto com alunos de graduação por ela orientados, participaram do projeto de

extensão do IQ-UFRJ “Virtualidade – conteúdos inovadores & inclusão social na esfera das comunidades móveis”, confeccionando o vídeos voltados para educação (exemplo <https://youtu.be/aRjaibcb6ZQ>). O Prof. Marcos Dias Pereira, docente permanente do PPGBq, coordena a disciplina de Química VI do CEDERJ, cujo objetivo é formar docentes para o ensino público, nível médio, de Química no Estado do Rio de Janeiro. Alunos do Programa participam como tutores ou monitores (presenciais ou à distância) do CEDERJ.

O PPGBq também tem estimulado iniciativas de interação com empresas públicas e privadas para o desenvolvimento de produtos e processos. Isto tem promovido ações do programa para a sociedade com a transferência de tecnologia para solucionar problemas sociais, facilitando ainda a inserção dos egressos no mercado de trabalho. A Startup desenvolvida no LaBiM em parceria com o Laboratório de Síntese e Análise de Produtos Estratégicos (LASAPE) do Departamento de Química Analítica do IQ/UFRJ, desenvolve um KIT Hospitalar para remoção de sangue oculto em ambiente hospitalar. O LABIM desenvolveu produto biotecnológico licenciado pelo IBAMA em cooperação com o Centro de Tecnologia Mineral (CETEM), para aplicação na remediação de solos contaminados com petróleo e metais pesados.

Desca-se ainda entre as ações afirmativas do Programa sua adesão ao Programa de Qualificação Institucional (PQI/UFRJ). O Programa reservou (duas) vagas para servidores da UFRJ (docentes e/ou técnico-administrativos em Educação) nos editais 533 e 534 de seleção MSc e Dr, respectivamente.

## **2. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR**

O PGBqBM foi aprovado pela CAPES em Abril de 2013 (Mestrado e Doutorado, conceito 4) e é coordenado pela Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular (SBBq). O PGBqBM é um programa de pós-graduação multicêntrico (em rede) que visa estabelecer uma associação produtiva entre pesquisadores competentes em instituições públicas do país onde a implantação de programas independentes ainda não é possível (denominadas Instituições Associadas) e pesquisadores de programas de pós-graduação consolidados (denominadas Instituições Nucleadoras). O Campus Duque de Caxias da UFRJ é uma Instituição associada do PGBqBM desde 2017. Com isso, pretende-se estabelecer uma rede de instituições públicas para estimular a criação de novos grupos de pesquisa, a formação de mestres e doutores em Bioquímica e Biologia Molecular, e a longo prazo, a criação de novos programas de pós-graduação nas Instituições Associadas.

São objetivos gerais do PGBqBM: a) propiciar conhecimentos das áreas de Bioquímica e Biologia Molecular, com treinamento rigoroso em princípios básicos experimentais que capacitem o estudo de qualquer problema biológico, preparando seus estudantes para o desempenho de atividades de pesquisa e de magistério superior na área, respeitando o código de boas práticas científicas; b) incentivar a pesquisa e aumentar a produtividade científica na área de Bioquímica e Biologia Molecular; c) ampliar o número de profissionais com qualificação moderna, diferenciada e de excelência na área, com capacidade de competir nos melhores centros nacionais e internacionais.

## **3. LABORATÓRIO DE INVESTIGAÇÃO DE FATORES DE ESTRESSE - PPGBq**

O Laboratório de Investigação de Fatores de Estresse (LIFE), Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, UFRJ, é coordenado pela Profa Elis Cristina Araujo Eleutherio desde 1998. O LIFE é especializado no metabolismo e fisiologia da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Atua nas áreas de Metabolismo e Bioenergética, Biologia Molecular e Radicais Livres. Usa a levedura como modelo de organismo eucarionte para investigar a resposta celular às várias condições de estresse, em especial o estresse oxidativo, que vem sendo relacionado a doenças, como câncer e doenças neurodegenerativas, e ao processo de envelhecimento. Nos estudos são enfatizados os

fatores que levam à adaptação das células aos estresses e sua relação com a longevidade celular, visando o direcionamento dos conhecimentos obtidos à área aplicada e à busca de novas tecnologias.

Desde 2004 o LIFE coordena projetos na área de resposta ao estresse cujo desenvolvimento está baseado na participação de redes de laboratórios nacionais e/ou internacionais, refletindo uma posição de liderança, dentro e fora do Brasil. O LIFE, coordenado pela Profa Elis Eleutherio, tem larga experiência na área de estresse, especialmente estresse oxidativo: publicou mais de 70 artigos, somando mais de 1500 citações (índice H = 22), e depositou 3 patentes.

Ao longo de sua existência, o LIFE tem contribuído continuamente para a formação de alunos de graduação e pós-graduação. A Profa Elis Eleutherio, orientou 47 graduandos, incluindo projetos de iniciação científica e trabalhos de conclusão de curso. Muitos destes alunos ingressaram na pós-graduação. Até o momento, titularam-se no LIFE vinte e cinco (25) mestres e vinte (20) doutores. Destes, a maioria dedica-se a atividades de pesquisa e ensino em diferentes instituições brasileiras.

Atualmente, a Profa Elis Eleutherio coordena o PPGBq e orienta duas alunas de doutorado (Germana Breves Rona e Rayne Magalhães), co-orienta duas alunas de doutorado (Mariana Castella Carvalho e Renata Maria dos Santos), orienta a mestranda Fernanda Boechat e duas alunas de iniciação científica, Gabriella Marinho Araújo da Silva, DRE 114084928, e Nayanna Souza Passos, DRE 114054339. Sua equipe conta ainda com a Posdoc Aline de Araujo Brasil.

### **3.1 Infraestrutura e projetos**

*Departamento de Bioquímica, Instituto de Química*

O Dep. De Bioquímica conta com laboratórios e centrais de apoio como laboratório de esterilização de meios/materiais, descontaminação de cultivos, contendo ainda sistema de purificação de água e máquina de gelo; câmara frigorífica de 20 m<sup>2</sup>; laboratórios de apoio com diversos equipamentos (ultracentrífugas; real-time PCR; microscópio de fluorescência; espectrômetros de massa).

*O Laboratório de Investigação de Fatores de Estresse (LIFE)*, é coordenado pela Profa Elis Eleutherio e ocupa uma área total de 200 m<sup>2</sup>. Há uma pequena sala de cerca de 5 m<sup>2</sup>, com a infraestrutura básica para cultivo de células animais: 1 estufa de incubação a CO<sub>2</sub>; microscópio, geladeira, fluxo laminar. Dois laboratórios (547 e anexo) são destinados a experimentos com microrganismos. Equipamentos disponíveis: estufas

com controle de temperatura e agitação (shakers); estufas de incubação a 28°e 37°C; microscópios (invertido e de transmissão); banhos termostatizados; termobloco; vortexes, centrífugas e microcentrífugas de bancada refrigeradas; geladeiras, freezers e ultrafreezer; estufas para secagem e esterilização de vidraria; balanças analíticas; pHmetros; placas de aquecimento c/ agitação magnética; espectrofotômetros (sendo um nanoespectrofotômetro e dois DU Beckmann) e leitor de microplaca (UV/vis/luminescência/fluorescência); bombas a vácuo; sistemas de eletroforese e transferência; fotodocumentador; fluxos laminares; termocicladores; sistema HPLC com detector VIS/UV/Índice de refração; fermentador com controle de temperatura, oxigenação, pH e agitação; analisador voltamétrico; sistema de ultrapurificação de água; potenciostato para medida de consumo celular de oxigênio.

### **3.2 Projetos coordenados pelo LIFE**

Envelhecimento e estresse oxidativo como moduladores da proteotoxicidade em doenças neurodegenerativas. EDITAL FAPERJ N.º 19/2016 — PROGRAMA “PESQUISA EM DOENÇAS DO ENVELHECIMENTO NO ESTADO DO RJ — 2016”

Functional Links Between Sod1 mutants, oxidative stress, and FALS Risk Factors using yeast, animal cells and bioinformatics as experimental models. PROGRAMA CAPES/DAAD PROBIAL , 425/14

Biorremediação e aplicação de biossensor microbiano para detecção e avaliação da toxicidade em ambientes contaminados por metais pesados Edital FAPERJ N° 11/2014 - programa “Apoio ao estudo de soluções para problemas relativos ao meio ambiente – 2014”

Estudo do metabolismo de trealose – novas aplicações. Vigência: 2014-2017. Coordenador. Financiador: CNPq - Universal 2014”

## **4. NÚCLEO MULTIDISCIPLINAR DE PESQUISA UFRJ - XERÉM EM BIOLOGIA (NUMPEX-BIO)**

O laboratório de pesquisa em Duque de Caxias (Xerém) tem caráter multidisciplinar e conta atualmente com a participação de 27 pesquisadores. Cerca de 100 alunos de graduação desenvolvem seus projetos de iniciação científica neste espaço. Após a

conclusão do curso, muitos destes alunos procuram o ingresso na pós-graduação acadêmica em diferentes programas. Em 2018, o laboratório passou a contar com a participação de alunos de pós graduação do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular.

O NUMPEX-BIO possui uma área de 360 m<sup>2</sup>, divididos em dois andares. O espaço está organizado em dois grandes ambientes para a experimentação e salas isoladas, tais como: sala de cultura para microrganismos, sala de cultura para linhagens de mamíferos, sala para biologia molecular, sala de equipamentos analíticos, sala de microscopia, sala de germinação, sala de professores, sala para técnicos, secretaria e almoxarifado. Dentre os equipamentos de grande porte, o laboratório possui: microscópio eletrônico de varredura (TESCAN) com modo de varredura, bem como transmissão e microanálise de raios-X, microscópio óptico invertido de fluorescência com platina motorizada no eixo Z e sistema de deconvolução 3D Leica DM6000, citômetro de fluxo Accuri C6 (BD), sistema de purificação de proteínas AKTA (GE). Os equipamentos de pequeno porte são: agitadores, autoclaves, balanças, banhos ultrassônico, banhos-maria, bomba de vácuo, câmara de germinação, centrífugas, *containers* de nitrogênio líquido, criostato, cubas de eletroforese, destiladores, espectrofotômetros, estufas do tipo B.O.D., estufas bacteriológicas, estufas de CO<sub>2</sub>, estufas de secagem, evaporador rotatório, fluxos laminares, fonte para eletroforese, espectrofluorímetro, fotodocumentador LAS500 (GE), freezers, HPLC, leitor de microplacas SpectraMax Paradigma (Molecular Devices), liofilizador, calorímetros VP-ITC MicroCal, estereomicroscópios, máquina de gelo, microscópios invertidos, microscópios Nikon E-200, , metalizador, ultramicrotomo RMC, osmômetro, pHmetros, incubadoras *shaker* orbital de piso e de bancada, sistema modular completo para eletroforese, sistema de água com osmose reversa e Milli Q, sonicador, ultramicrotomo e ultrafreezer -80°C.

O NUMPEX-BIO possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento de projetos em diferentes linhas de pesquisa na grande área de Bioquímica e Biologia Molecular. Esta organização propicia uma interação entre os diferentes grupos emergentes que atuam no NUMPEX-BIO.

#### 4.1 Projetos Desenvolvidos no NUMPEX-BIO:

Entre os projetos desenvolvidos no NUMPEX-Bio dentro das linhas de pesquisa dos

docentes credenciados no programa Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular há uma linha de Bioquímica de Estados Patológicos, com desenvolvimento do Projeto: Agregação in vitro de proteínas amiloidogênicas, na UFRJ Campus Duque de Caxias. Neste projeto estamos estudando a agregação in vitro da proteína alfa-sinucleína envolvida na Doença de Parkinson, caracterizando as diversas espécies oligoméricas formadas e, através de ensaios em cultura de células, apontando as espécies tóxicas. Além disso, utilizando compostos com potencial papel terapêutico, estamos estudando a possível interação destes compostos com a alfa sinucleína e analisando a capacidade destes em modular a agregação da alfa-sinucleína in vitro, buscando protótipos para um diagnóstico ou possível terapia para estas doenças. Baseada em estudos anteriores, estamos também analisando a toxicidade das diferentes espécies oligoméricas em culturas de células primárias e em modelos animais além de testar a atividade dos mesmos compostos em modular esta toxicidade. Há uma aluna, Gabriela Ferraz Ribeiro, cursando mestrado atualmente nesta linha, estudando o papel de compostos anti-amiloidogênicos, Selegilina e Edaravone, na toxicidade de oligômeros e agregados da alfa-sinucleína em células de neuroblastoma.

## **5. PROFESSOR VISITANTE ESTRANGEIRO**

### **Candidato**

Prof. Dr. Tiago Fleming Outeiro

Department of Neurodegeneration and Restorative Research

University Medical Center Goettingen

Waldweg 33, 37073 Goettingen, Germany

### **Biography**

Prof. Tiago Outeiro graduated in Biochemistry at the University of Porto and was an Erasmus student at the University of Leeds in the UK. Prof. Outeiro did his PhD thesis at the Whitehead Institute for Biomedical research – MIT and worked as a Research Scientist at FoldRx Pharmaceuticals as a Research Scientist and Consultant. Prof. Outeiro was a Postdoctoral Research Fellow in the Department of Neurology of the Massachusetts General Hospital – Harvard Medical School where he focused on the study of Neurodegenerative disorders such as Parkinson's and Alzheimer's disease. Prof. Outeiro directed the Cell and Molecular Neuroscience Unit at IMM, Lisbon, from 2007 to 2014, and is currently Full Professor and the Director of the Department of Experimental Neurodegeneration at the University Medical Center Goettingen, in Germany. Prof. Outeiro (H-index 40) has authored >180 research articles in international journals and participates in various international collaborative projects with the aim of identifying the molecular basis of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease. He has been awarded multiple grants in Germany, from the European Union, and from international funding agencies. Over the years, Prof. Outeiro has trained and supervised >50 PhD students, postdoctoral researchers, and Master's students.

## **II. Justificativa detalhada e circunstanciada da necessidade ou oportunidade e importância da contratação do PVS para o PPGBq em associação com o PGBqBM:**

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença de Alzheimer e as desordens relacionadas afetaram cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo em 2017 e esse número triplicará em 2050. Doença de Parkinson (DP) acomete 1% da população mundial com idade superior a 65 anos. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é a terceira doença neurodegenerativa mais prevalente. É uma doença altamente



debilitante, sendo diagnosticada em indivíduos nas idades mais produtivas (a maioria dos pacientes têm entre 40-60 anos). O aumento da expectativa de vida eleva a incidência de doenças degenerativas. Estresse oxidativo, envelhecimento e neurodegeneração são processos conexos embora pouco se saiba sobre as correlações entre os mesmos. Diante do aumento do número de casos é essencial expandir nossa compreensão sobre os mecanismos moleculares destas doenças para o desenvolvimento de novas terapias. Até o momento, não se conhece algum procedimento efetivo que resulte na prevenção ou cura destas doenças. Em consequência, há uma grande demanda, nacional e internacional, por pesquisadores e/ou professores para atuarem nessa área.

Em 2013 foi aprovado o projeto de colaboração internacional PROBRAL-CAPES/DAAD “Associações funcionais entre Sod1 mutantes, estresse oxidativo e fatores de risco de fALS utilizando *Saccharomyces cerevisiae* e linhagens celulares animais como modelos de estudo” entre os grupos da Profa Elis Eleutherio do PPGBq e do Prof. Tiago Fleming Outeiro, diretor do Departamento de Neurodegeneração e Pesquisa Restaurativa da Universidade de Göttingen, Alemanha. Ao longo do desenvolvimento do projeto, que teve a duração de quatro anos (2014-2018), o grupo brasileiro estabeleceu uma nova linha de atuação na área de caracterização dos mecanismos moleculares envolvidos em doenças neurodegenerativas, área na qual a equipe alemã é especialista. O veículo para transferência do conhecimento foi o intercâmbio de estudantes bem como de professores. Os estudantes brasileiros desenvolveram parte de seu trabalho de pesquisa, no laboratório do grupo alemão: 10 missões de estudo foram executadas (6 de brasileiros na Alemanha e 4 de estudantes alemães no Brasil). Além disso, foram executadas 10 missões de trabalho: 6 de professores brasileiros na Alemanha e 4 do Prof Tiago no Brasil. Em suas visitas à UFRJ, o Prof. Tiago Outeiro participou ativamente do PPGBq ministrando cursos e seminários, contribuindo assim para o aprimoramento do currículo em vigor do programa. Como fruto desta colaboração, foram produzidos 8 artigos científicos e uma tese de doutorado foi concluída, outras quatro estão em andamento. A seguir estão listados a produção oriunda da colaboração, bem como os trabalhos de conclusão que o Prof Tiago coorientou.

### ***Artigos:***

- 1) Magalhães R; et al FEMS Yeast Res, <https://doi.org/10.1093/femsyr/foy066>
- 2) Eleutherio E, et al Fungal Biol. 2018, 122:514-525.
- 3) Brasil A, et al Mol Neurobiol 2018, 55:5269-5281
- 4) Cukierman DS, et al, J Inorg Biochem., 2017, 170:160-168.
- 5) França MB, et al J Cell Biochem. 2017, 118:1442-1452.
- 6) de Carvalho MD, et al J Cell Biochem., 2017, 118:1078-1086.
- 7) Lázaro DF, et al PloS Genet., 2014, 10:e1004741.
- 8) Brasil A, et al FEMS Yeast Res 2013, 13: 433-440.

### ***Trabalhos de conclusão do PPGBq co-orientados pelo Prof Tiago Outeiro***

#### **Tese concluída**

Thales de Paula Ribeiro, Estudo da ação antioxidante de 4 compostos miméticos e suas aplicações contra a agregação citotóxica da alfa-sinucleína. PPGBq, 2016, Orientador: Marcos Dias Pereira

Doutorado-sanduiche na Universidade de Goettingen em 2014 sob supervisão do Prof Tiago Outeiro

#### **Em andamento**

1) Rayne Stfhany Silva Magalhães

Orientadora Elis Eleutherio

Doutorado-sanduiche na Universidade de Goettingen em 2015 sob supervisão do Prof Tiago Outeiro

2) Mariana Dias Castela de Carvalho,

Orientador: Marcos Dias Pereira

Doutorado-sanduiche na Universidade de Goettingen em 2016 sob supervisão do Prof Tiago Outeiro

3) Leticia Carlos Giacomini

Orientador: Luciana Pizzatti

Doutorado-sanduiche na Universidade de Goettingen em 2017 sob supervisão do Prof Tiago Outeiro

4) Daniela Dias Queiroz

Orientador: Marcos Dias Pereira

Doutorado-sanduiche na Universidade de Goettingen em 2018 sob supervisão do Prof Tiago Outeiro

**Estágio de Pós-doc** de Aline de Araujo Brasil, na Universidade de Goettingen em 2016 sob supervisão do Prof Tiago Outeiro. Atualmente, Aline desenvolve estágio de Pós-doc no PPGBq com bolsa PNPd/CAPES. O trabalho desenvolvido por Aline Brasil na Alemanha foi selecionado para apresentação oral no Simpósio Jovem Cientista SBBq-Conesul, 47ª Reunião Anual da SBBq, em Joinville, SC, 2018.

Durante suas visitas ao Brasil, Prof Tiago participou de **atividades de ensino na Pós-graduação e de atividades de extensão**, ministrando cursos no PPGBq – UFRJ e palestras:

- i) PROTEIN MISFOLDING IN NEURODEGENERATIVE DISORDERS (IQB-793) aos alunos do PPGBQ, de 04 a 10/12/2014;
- ii) CONTROVERSIES IN AGING AND NEURODEGENERATIVE DISEASES (IQB-798), que contou com a participação de pós-graduandos do PPGBq e do Programa de Pós-graduação Química Biológica/UFRJ, 23 a 27/11/2015;
- iii) conferências nos eventos IUBMB/SBBq 2015, Foz do Iguaçu, PR e Frontiers in Protein Misfolding in Neurodegenerative Diseases and Cancer 2015, Rio de Janeiro, RJ;
- iv) palestras no Ciclo de Seminários do PPGBq em dezembro de 2014 e novembro de 2015;
- v) palestras na Faculdade de Farmácia/UFRJ, no Programa de Pós-graduação em Biologia Molecular e Celular/UNIRIO e no Departamento de Química da PUC/RJ, em novembro de 2015.

Prof Tiago Outeiro **atuou como parecerista *ad hoc*** na seleção de candidatos do PPGBq à bolsas PDSE em 2018.

**Durante suas visitas à UFRJ, Prof. Tiago estabeleceu novas parcerias:**

- i) Profª Debora Foguel, do PPG Química Biológica da UFRJ. A aluna Diana Pelizzari Raymundo, doutoranda do PPG Química Biológica fez doutorado-sanduiche sob supervisão do Prof Tiago na Alemanha em 2017;
- ii) Profª Luciana Pizzatti do PPGBq, especialista na área de espectrometria de massas de proteínas. Como fruto desta nova interação, a aluna do PPGBq Leticia Carlos

Giacomin, orientada pela Profa Luciana, passou 6 meses na Universidade de Goettingen em 2017/2018 sob supervisão do Prof Tiago.

Em 2016, foi aprovado o projeto *Envelhecimento e estresse oxidativo como moduladores da proteotoxicidade em doenças neurodegenerativas* pelo Edital FAPERJ N.º 19/2016 — DOENÇAS DO ENVELHECIMENTO. Fazem parte da equipe o prof Tiago e professores do PPGBq: Anderson de Sá Pinheiro, Elis Eleutherio, Fabio Nogueira, Gilberto Domont e Marcos Dias Pereira. Além disso, os Profs Cristian Follmer, do Programa de Pós-graduação Química, UFRJ, e Adolfo Horn Jr Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais da UENF, também fazem parte da equipe.

Para 2019, está sendo organizado o Workshop *Protein misfolding: crossroads between biology, cancer, and neurodegeneration*, que ocorrerá no Laboratório Brasileiro de Controle de Doping, IQ, UFRJ, e reunirá pesquisadores de prestígio internacional. Fazem parte da Comissão Organizadora os professores Elis Eleutherio, Debora Foguel, Luciana Pizzatti, Anderson de Sá Pinheiro e o Prof Tiago Outeiro.

Assim, baseado no exposto acima, o PPGBQ bem como o PMBqBM acreditam que a contratação do Prof Tiago Outeiro terá um impacto relevante no sentido de aprofundar a cooperação acadêmica entre a UFRJ e a Universidade de Goettingen, bem como aprofundar a cooperação científica entre diversos grupos da UFRJ e o grupo alemão coordenado pelo Prof Tiago, contribuindo i) para a melhoria dos Programas de Pós-graduação dos grupos envolvidos na proposta, PPGBq e PMBqBM ii) para formação de recursos humanos, em nível de graduação e pós-graduação; e aumentando o grau de internacionalização tão almejado pelo PPGBq, PMBqBM e pela UFRJ.

Além disso, a contratação do Prof Tiago contribuirá para consolidação da linha de pesquisa do PPGBq ESTRESSE OXIDATIVO E SUA CORRELAÇÃO COM O ENVELHECIMENTO CRONOLÓGICO E DOENÇAS NEURODEGENETIVAS, sob coordenação da Profa Elis Eleutherio, com grande impacto para a capacitação técnica dos componentes do grupo da professora e de diferente grupos da UFRJ que colaboram com o LIFE. O Programa de Pós Graduação em Bioquímica em Biologia Molecular também tem desenvolvido projetos na linha de Pesquisa Bioquímica em Estados Patológicos (BEP). Dentro deste contexto, a jovem pesquisadora, professora Carolina

Braga, que coordena um grupo emergente, tem estudado Agregação de Proteínas envolvidas em Amiloidoses, área correlata aos estudos do Professor do Professor Tiago Outeiro e que contará com a contribuição.

**III. Plano de Trabalho com descrição detalhada das atividades de pesquisa, ensino, extensão e orientação acadêmica, contendo objetivos e metas compatíveis com a vigência do contrato e a infraestrutura disponível, visando, principalmente, os estudantes de Pós-graduação:**

O Prof Tiago entrará no fluxo de todas as atividades em andamento do LIFE e fará colaborações com projetos do NUMPEX-Bio relacionados ao PGBqBM. Suas atividades compreenderão a **orientação** de alunos de **iniciação científica, mestrandos e doutorandos**, bem como a ativa participação em todos os projetos de pesquisa e na proposição e preparação de novos projetos. Participará da **organização do Workshop *Protein Misfolding*** e contribuirá para **orientação de alunos de segundo grau da rede pública** que desenvolvem projetos no LIFE através do projeto JOVENS TALENTOS-FAPERJ. **Ministrará duas disciplinas de pós-graduação** do Programa de Pós-graduação em Bioquímica sediado no Instituto de Química. Participará de **bancas** de defesas de dissertações e teses do PPGBq e PGBqBM. Atuará como **parecerista** em editais internos do PPGBq, PGBqBM e da UFRJ. Em resumo, **participará de atividades de ensino, extensão e de pesquisa**, integrando-se ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular.

O período proposto para sua contratação, assim como as atividades de ensino, extensão e pesquisa compatíveis com a duração de sua visita, estão descritas a seguir.

**1. PERÍODO DE CONTRATAÇÃO:**

➤ 01 de Janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2019.

**2. ATIVIDADES A SEREM DESENVOLVIDAS NA UFRJ**

As atividades que serão desenvolvidas pelo Prof. Tiago Outeiro na UFRJ são:

- **Ensino na PG:** Participação, como docente, no ensino das disciplinas de pós-graduação IQB-793 e IQB-798, com 30 de carga horária cada (ementas a seguir). Estas disciplinas são anuais e ministradas no 2º semestre e serão disponibilizadas vagas para os alunos de pós graduação dos programas PPGBq e PGBqBM.
- **Graduação:** Ministrar aulas no cursos de graduação do IQ (Bioquímica II – IQB- 361) no Instituto de Química, a critério do Departamento de Bioquímica; contribuir na orientação de projetos de Iniciação Científica do LIFE e NUMPEX-Bio;
- **Extensão:** Ministrar palestras no Ciclo de Seminários do PPGBq; participar da organização do Workshop *Protein Misfolding*, cujo programa se encontra a seguir; co-orientar alunos do segundo grau da rede pública que desenvolvem projetos no LIFE através do Programa Jovens Talentos da FAPERJ;
- **Co-orientação** de estudantes da pós-graduação do PPGBq, Mariana Dias Castela de Carvalho, Renata Maria dos Santos, Fernanda Boechat; e do PGBqBM.
- **Elaborar e submeter artigos** oriundos dos trabalhos em colaboração com LIFE e outros grupos da UFRJ;
- **Participação em bancas** de projeto de final de curso e de mestrado e doutorado do PPGBq, bem como de bancas de seleção de candidatos ao curso de mestrado e doutorado do PPGBq e do PGBqBM;
- Atuar com parecerista (**avaliação ad hoc**), em concursos internos do PPGBq (bolsas Nota 10 FAPERJ, bolsas PDSE, melhor tese e dissertação do ano), de solicitações de bolsas PIBIC e de resumos de trabalhos submetidos à JICTAC. Participar como avaliador de trabalhos apresentados na JICTAC;
- Preparação e submissão de candidaturas a projetos de colaboração com os professores do PPGBq e PGBqBM;
- Contribuir para consolidação de uma nova linha de atuação na área de caracterização dos mecanismos moleculares envolvidos em doenças neurodegenerativas, área na qual o Prof. Tiago é especialista;
- Implementação de técnicas laboratoriais como: Expressão de ASYN e Sod1 em leveduras e em linhagem de neuroblastoma (SHSY5Y); Produção de proteínas recombinantes relacionadas a fALS e DP para estudos *in vitro*; Microscopia de fluorescência usando complementação bimolecular de fluorescência (BiFC).

## **IQB-793 - TÓPICOS ESPECIAIS EM BIOQUÍMICA B: PROTEIN MISFOLDING IN NEURODEGENERATIVE DISORDERS**

### **Professores**

Dr. Tiago Fleming Outeiro, Department of NeuroDegeneration and Restorative Research Center for Nanoscale Microscopy and Molecular Physiology of the Brain, University Medical Center Goettingen, Germany

(touteiro@gmail.com, <http://www.neurodegeneration.uni-goettingen.de>)

Dra. Elis Eleutherio PPGBq, UFRJ (eliscael@iq.ufrj.br, <http://life-lab.net>)

Dr. Marcos Dias Pereira, PPGBq, UFRJ (marcosdpufrj@gmail.com)

Carga-horária: 30 horas

Créditos: 2

Disciplina teórica

Objetivo/Goal:

In this course, the molecular and biochemical basis of protein folding and misfolding, and its connection to neurodegenerative disorders such as the prion diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Huntington's disease, will be covered.

Ementa/Description Proteins involved in degenerative disorders; how the proteins' three dimensional structures change during the course of these afflictions; cellular quality control systems used to cope with protein misfolding; experimental models to study the molecular basis of degenerative diseases; the effect of oxidative stress on degenerative diseases; bioinformatic as a tool to understand the molecular mechanisms of degenerative diseases; novel detection methods and therapies that are under development to treat neurodegenerative disorders.

.Programa/Programm:

1. The molecular and biochemical basis of protein folding and misfolding, and its connection to neurodegenerative disorders;
2. Proteins involved in degenerative disorders: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Huntington's disease
3. Proteins' three dimensional structures changes during the course of these afflictions;
4. Cellular quality control systems used to cope with protein misfolding;
5. Experimental models to study the molecular basis of degenerative diseases;

6.Oxidative stress and degenerative diseases;

7.Novel detection methods and therapies that are under development to treat neurodegenerative disorders.

Avaliação/ Assignment:

Work in groups of 2 or individual; Write (in English) a fictive grant application for 12 months and with a budget of 50,000 Reais; 2 page document containing: Introduction, Justification, Goals, Methodology/Experimental Strategy, Expectations for the work, References, Chronogram, Budget. On the last day, present projects (10 min) and defend (slide presentation in English, oral presentation in Portuguese or English)

Literatura recomendada/Bibliography

Scientific articles.

### **IQB-798 - TÓPICOS ESPECIAIS EM BIOQUÍMICA B: Controvérsias em envelhecimento e doenças neurodegenerativas**

**Professores:**

1)Dr Tiago Fleming Outeiro, Department of NeuroDegeneration and Restorative Research Center for Nanoscale Microscopy and Molecular Physiology of the Brain, University Medical Center Goettingen, Germany (touteiro@gmail.com, <http://www.neurodegeneration.uni-goettingen.de>)

2)Dra. Elis Eleutherio, PPGBq, UFRJ (eliscael@iq.ufrj.br, <http://life-lab.net>)

3)Dr. Marcos Dias Pereira, PPGBq, UFRJ (marcosdpufrij@gmail.com)

Carga-horária: 30 horas

Créditos: 2

Objetivo:

Neste curso, serão discutidas as relações entre estresse oxidativo, envelhecimento, enovelamento/mal-enovelamento de proteínas e desordens neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, Huntington, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica.

Ementa:

Envolvimento do estresse oxidativo no envelhecimento; Relação entre estresse oxidativo e doenças neurodegenerativas; Relação entre agregados protêicos e doenças



degenerativas; Função de proteínas específicas em desordens neurodegenerativas;  
Modelos experimentais para estudar doenças neurodegenerativas.

Programa:

Bases biológicas do envelhecimento: real efeito do estresse oxidativo.

Estresse oxidativo e doenças neurodegenerativas: causa ou consequência?

Bases moleculares e bioquímicas do enovelamento de proteínas e sua relação com doenças neurodegenerativas: real correlação entre a formação de agregados protéicos no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

Participação de proteínas específicas em desordens degenerativas: ganho ou perda de função?

Modelos experimentais para compreensão das bases moleculares das doenças neurodegenerativas: leveduras X linhagens animais; análises in vivo X in silico.

Avaliação:

Cada dois alunos irão escolher um dos cinco temas controversos listados no programa. Cada um deles fará uma apresentação de 15 minutos para defender seu ponto de vista, que deverá ser contrário ao do outro. Por exemplo, escolhido o tópico 1 do programa, um aluno defenderá a importância do estresse oxidativo para longevidade enquanto que o outro deverá apresentar argumentos contrários, ambos baseados em artigos científicos. Ao final das apresentações, será aberto debate para discussão de cada argumentação.

Literatura recomendada:

Artigos científicos.

### ***WORKSHOP PROTEIN MISFOLDING: CROSSROADS BETWEEN BIOLOGY, CANCER, AND NEURODEGENERATION***

Período – Maio de 2019, a seguir à 48ª Reunião Anual da SBBq, Aguas de Lindoia, SP  
– 14-17/5/2019

Duração – 2 dias (carga horária –h incluindo horário de refeições)- 20 a 21/05/2019

Público estimado – 150 pessoas

Local - Laboratório Brasileiro de Controle de Dopagem – LBCD, Instituto de Química – Ilha do Fundão, UFRJ, Rio de Janeiro (<https://lbed.iq.ufrj.br>)

Organizadores:

Elis Eleutherio – DBq -IQ-UFRJ

Tiago Outeiro - Dept. of NeuroDegeneration and Restaurative Research –University Medical Center Göttingen –Germany

Debora Foguel – Ibm-UFRJ

Luciana Pizzatti– DBq -IQ-UFRJ

Anderson de Sá Pinheiro – DBq-IQ-UFRJ

Abstract

Life expectancy has increased and current world leading causes of death are age-related diseases. Diverse of such disorders, including several neurodegenerative diseases and cancer, have been related to protein misfolding and aggregation. Recent findings strongly support this hypothesis and have increased our understanding of the molecular mechanism of protein conformational disorders. Although many questions remain unanswered, the data suggest that correction of protein misfolding is a potential therapeutic strategy for protein aggregation diseases. The workshop aims at bringing together renowned researchers working on misfolding protein and its relation to different fields: biology, cancer and neurodegeneration. Our goal is to provide a comprehensive forum through which quality research can be disseminated to a wide audience. The workshop will be held in May 2019 at the Laboratório Brasileiro de Controle de Dopagem – LBCD located at the campus of UFRJ, Rio de Janeiro.

**Programa** (Palestrantes confirmados- Informações sobre os trabalhos e CVs dos palestrantes nos *links*)

Dia 1

8:30-9:30h Registro

9:30h Opening Ceremony

**Sessão 1 – Cellular quality control mechanisms**

10h Charles Boone (University of Toronto, Canada)

<http://www.moleculargenetics.utoronto.ca/faculty/2014/10/6/charles-boone>

10h30 Sergio Ferreira (IbqM, UFRJ) <http://lattes.cnpq.br/6999749984515755>

11h Daniel Kaganovich (The Alexander Silberman Institute of Life Sciences, Jerusalem/ Universidade de Goettingen, Alemanha) - <http://www.kaganovichlab.com/>

11h30 Discussão

12h – 15h Almoço com Sessão de Posters

**Sessão 2 – Protein misfolding in biology and ageing**

15h Daniel Jarosz (Stanford, USA) <https://jarosz.stanford.edu/research/>

15h30 Harm Kampinga (Universidade de Groeningen, Holanda)

<http://cellbiology.umcg.nl/people/kampinga-harm-h/>

16h Márcia Regina Cominetti (UFSCAR, SP) <http://lattes.cnpq.br/3725318894555272>

16h30 Andrew Dillin (University of California, Berkeley, USA)

<https://mcb.berkeley.edu/labs/dillin/content/welcome-dillin-lab>

17h Discussão

**Sessão 3 – Protein misfolding as a target for intervention**

17h30 Christian Griesinger (Max Planck, Alemanha)

<http://www.mpibpc.mpg.de/griesinger>

18h Nicolas Rey (PUC-RJ) <http://lattes.cnpq.br/6669418619228798>

18h30 Apresentação oral de trabalhos selecionados

19h Discussão

**Dia 2**

**Sessão 4 – Protein misfolding in cancer**

09h30 Gregory Petsko (Cornell University)

<https://brainandmind.weill.cornell.edu/petsko-laboratory>

10h Jerson Silva (IbqM, UFRJ) <http://lattes.cnpq.br/3010441499735789>

10h30 Mauricio Menacho Marquez (CONICET, Rosario, Argentina)  
<https://www.diagnosticsnews.com/noticias/28068-avances-de-investigador-delconicet-en-un-tipo-de-cancer-de-la-sangre>

11h Anderson de Sá Pinheiro (IQ, UFRJ) <http://lattes.cnpq.br/3773354236475553>

11h30 Discussão

12h-14h Almoço com Sessão de posters

#### **Sessão 5 – Protein misfolding in neurodegeneration**

14h Debora Foguel (IbqM, UFRJ) <http://lattes.cnpq.br/5704842232274071>

14h30 Tiago Outeiro (Universidade de Goettingen- Alemanha)  
<https://www.unigoettingen.de/en/216914.html>

15h Elis Eleutherio (IQ, UFRJ) <http://lattes.cnpq.br/7716423349207719>

15h30 Yraima Cordeiro (Faculdade de Farmácia, UFRJ)  
<http://lattes.cnpq.br/6053815234925340>

16h Luciana Pizzatti ( IQ, UFRJ) <http://lattes.cnpq.br/3245176862713616>

16h30 Discussão

17h Coffee break

17h30-19h Mesa de discussão - final – desafios e oportunidades

19h Closing ceremony

## **IV. Fundamentação teórica e metodológica para o desenvolvimento do plano de trabalho**

### **1.Introdução**

Estresse oxidativo, envelhecimento e neurodegeneração são processos conexos embora pouco se saiba sobre as correlações entre os mesmos<sup>1</sup>. Clinicamente DP e ELA apresentam sintomas típicos, mas a nível molecular ambos se caracterizam pela perda

de populações específicas de células neuronais, acúmulo de proteínas mal enoveladas e agregadas bem como pelo acúmulo de marcadores de estresse oxidativo e disfunções mitocondriais<sup>2,3,4,5</sup>. Marcadores de lesão oxidativa são rotineiramente detectados em pacientes portadores destas doenças, cujos sintomas se evidenciam com o envelhecimento. Permanece obscuro se estas alterações são causa ou consequência destas doenças. A levedura *Saccharomyces cerevisiae* é bastante utilizada como modelo para investigar fatores que determinam a tolerância ao estresse oxidativo, bem como para estudar as bases moleculares de doenças neurodegenerativas<sup>6</sup>. Cerca de 60% dos genes desta levedura apresentam ortólogos em humanos. Nossa proposta é usar modelos *in vivo*, *S. cerevisiae* e células animais, em conjunto com modelos *in vitro*, para investigar as bases moleculares da DP e da forma familiar de ELA (fELA), visando desenvolver a base para novas abordagens terapêuticas. Até o momento, não se conhece algum procedimento efetivo que resulte na prevenção ou cura da DP e/ou fELA. Em 2013 foi aprovado o projeto PROBRAL/DAAD “Associações funcionais entre Sod1h mutantes, estresse oxidativo e fatores de risco de fALS...” entre os grupos da Profa Elis Eleutherio e do Prof. Tiago Fleming Outeiro. Ao final do projeto, cumpriu-se as metas: 1) Análise *in silico* da Sod1h humana contendo mutações ligadas a fELA<sup>7</sup>; 2) Verificou-se o efeito das mutações na atividade Sod1h, e na longevidade celular<sup>8,9</sup>; 3) Avaliou-se a cinética de formação e localização de aglomerados e verificou-se o efeito protetor de trealose e metalofármacos<sup>10,11,12</sup>; 4) Validou-se os efeitos observados em levedura em linhagens celulares humanas<sup>13</sup>. **Neste projeto pretende-se** i) avaliar modificações pós-traducionais em ASYN e Sod1h em resposta a condições oxidantes e sua correlação com a estabilidade e a formação de inclusões destas proteínas; ii) determinar o efeito das possíveis modificações pós-traducionais e DOPAL na estrutura da ASYN e Sod1h por RMN; iii) avaliar o efeito protetor do fator neurotrófico CDFN na proteotoxicidade de ASYN e hSod1h mutantes. A equipe brasileira conta com a participação de grupos da UFRJ) especialistas nas áreas de resposta ao estresse oxidativo (Profa Elis Eleutherio, LIFE, PPGBq, IQ), físico-química (Prof. Cristian Follmer, PGQ) e espectrometria de massas de proteína (Profs. Fabio Nogueira, Gilberto Domont e Luciana Pizzatti, PPGBQ, IQ) bem como determinação estrutural de proteínas por RMN (Prof. Anderson de sà Pinheiro, PPGBQ, IQ, Profa Debora Foguel, IBQM). O Prof Tiago Outeiro da Universidade de Goettingen tem reconhecimento internacional em mecanismos moleculares envolvidos com doenças neurodegenerativas.

## 2. Discussão Teórica-Metodológica

DP é caracterizada por inclusões citoplasmáticas (CL) cujo principal componente é ASYN<sup>14</sup>. As mutações A30P, A53T, E46K e H50Q são associadas com formas familiares de PD. Inicialmente, pensou-se que CL seriam a causa da patogenicidade devido à sua presença no cérebro de indivíduos afetados. No entanto, CL estão presentes em neurônios saudáveis e em cérebros de indivíduos não afetados. Estas observações, em conjunto com resultados obtidos com sistemas modelo, sugerem que oligômeros de ASYN são os principais agentes tóxicos<sup>15</sup>. O processo de agregação de ASYN é atualmente uma das vias mais investigadas na DP. Porém, as limitações para correlacionar os efeitos biológicos de neurodegeneração (citotoxicidade, processos envolvidos na eliminação de proteínas mal enoveladas/agregados, como autofagia ou sistema ubiquitina-proteassoma) com o acúmulo de formas específicas de ASYN tem complicado a identificação de alvos terapêuticos. Nesse cenário, o uso de espécies de ASYN recombinante, com estrutura e propriedades bem definidas, surge como uma alternativa para desvendar as características moleculares, estruturais e biofísicas de formas patológicas de ASYN, visando novas abordagens terapêuticas. 20% dos casos de ELA são herdados (fELA) e a maioria contem mutações pontuais em *SOD1*<sup>16</sup>. As mutações A4V e G93A tem sido as mais estudadas, sendo a A4V a mais diagnosticada e severa. Contudo, poucos dados fazem referência às alterações estruturais causadas na Sod1 por estas mutações e suas relações com as novas atividades biológicas adquiridas. A despeito da importância da atividade antioxidante da Sod1, estudos realizados *in vitro* e *in vivo* indicam que a perda de sua atividade não está relacionada ao desenvolvimento da fELA. De fato, vários estudos indicam que as Sod1 mutadas adquirem propriedades tóxicas para as células<sup>17</sup>. Ainda que seja difícil estabelecer o que é causa, consequência ou associação, o aumento do estresse oxidativo e a propensão à agregação de proteínas são as hipóteses mais postuladas para a citotoxicidade das Sod1 que apresentam mutações características da fELA, não sendo elas mutualmente exclusivas<sup>18</sup>. Neste projeto, pretende-se clonar em dois modelos experimentais, *Saccharomyces cerevisiae* e linhagens de células de mamíferos, as sequências gênicas das proteínas ASYN e Sod1 humanas, relacionadas a DP e fELA, respectivamente, para avaliar a formação de aglomerados proteicos em resposta ao estresse oxidativo, condição característica do envelhecimento. *S. cerevisiae* é usada exhaustivamente para estudos de complexos fenômenos da biologia celular, molecular, bioquímica e fisiologia das células eucarióticas. Apresenta notáveis semelhanças com a bioquímica de células animais, o

que pode ser constatado pelo fato de que proteínas deste microrganismo se mostrarem funcionalmente capazes de substituir proteínas ortólogas humanas e vice-versa. São fatores adicionais que popularizaram *S. cerevisiae* como modelo para neurodegeneração: a simplicidade para obtenção de mutantes; a caracterização funcional da quase totalidade dos seus genes; sua capacidade de crescer sob metabolismo fermentativo, o que permite verificar o efeito do estresse oxidativo em processos relacionados a neurodegeneração avaliando-se estes processos antes e após a adição de oxidantes<sup>19,20,21</sup>. A expressão da mutante fELA G93A de Sod1 levou a um aumento da proporção de Sod1 no espaço entre as membranas da mitocôndria em comparação com a distribuição do tipo selvagem<sup>22</sup>. Sod1 também pode ser encontrada no núcleo, onde se liga a promotores e regula a expressão de genes de reparo e de resposta ao estresse oxidativo<sup>23</sup>. Similarmente, ASYN pode ser encontrada em diferentes compartimentos celulares dependendo do tipo de neurônio, sugerindo uma função específica para cada subtipo neuronal<sup>24</sup>. Portanto, para o completo entendimento dos mecanismos de desenvolvimento da DP e fELA é essencial entender o efeito das mutações na cinética de formação e localização dos aglomerados de ASYN e Sod1, bem como as consequências destas mutações para a capacidade de formar aglomerados e para atividade de Sod1. Para estudar a cinética de formação e a localização dos aglomerados, serão construídas proteínas híbridas na qual as sequências codificantes de ASYN ou SOD1 humana serão fusionadas com o gene GFP (green fluorescent protein). No caso de fELA, Sod1h, na forma selvagem ou contendo mutações ligadas a fELA, serão expressas em *S. cerevisiae* deficiente em Sod1, para melhor evidenciar o comportamento da proteína humana. A localização subcelular da fusão com GFP será monitorada por microscopia de fluorescência em sistema de microfluído, que permitirá observar a cinética de formação dos aglomerados em uma única célula em resposta a alterações ambientais. A técnica fluorescência por complementação bimolecular (BiFC) será usada para visualizar a oligomerização de ASYN e Sod1 *in vivo*, permitindo estudar os eventos iniciais que conduzem à formação dos agregados<sup>13,25,26</sup>. Muito pouco se sabe o efeito do estresse oxidativo nas alterações pós-traducionais de ASYN e Sod1h e sua relação com a meia-vida destas proteínas bem como com a formação dos aglomerados. Diversos trabalhos tem mostrado que ASYN e Sod1h sofrem modificações pós-traducionais<sup>27,28,29,30,31</sup>. Usando espectrometria de massas, pretende-se avaliar o aparecimento destas alterações em ASYN e Sod1 em resposta a condições oxidantes e sua correlação com a estabilidade e a formação de inclusões destas

proteínas. Um dos fatores supostamente associados à neuropatogênese da DP é o efeito do estresse oxidativo no metabolismo de dopamina (DA). DA é convertida a 3,4-dihidroxi-fenilacetaldeído (DOPAL), um aldeído neurotóxico. A formação de depósitos de ASYN nos neurônios dopaminérgicos sugere uma conexão entre a agregação da ASYN e o metabolismo de DA e a sinergia entre estes dois eventos é apontada como uma fator-chave na degeneração seletiva dos neurônios dopaminérgicos por diversos estudos<sup>32,33,34</sup>. Verificou-se ainda que a formação de DOPAL tem ligação com  $\cdot\text{O}_2$  e Sod<sup>35</sup>. Portanto seria interessante investigar se DOPAL influenciaria a formação de aglomerados ASYN ou Sod1-fELA. Um outro aspecto a ser investigado será o efeito de CDFN na proteotoxicidade de ASYN e Sod1-fELA. CDFN tem sido testado contra neurodegeneração<sup>36</sup> embora os mecanismos moleculares ainda sejam desconhecidos. Finalmente, usando-se ensaios *in vitro*, pretende-se determinar o efeito das possíveis modificações pós-traducionais, DOPAL e CDFN na estrutura da ASYN e Sod1h por RMN. Para alcançar os objetivos, será usado a seguinte **metodologia**:

*Construções ASYN (DP) e SOD1h (fELA) fusionadas à seqüência de GFP ou BiFC*<sup>13,37,38</sup>

*Modelo levedura* Para verificar o efeito das mutações e dos TAGs (GFP e BiFC) nas atividades Sod, as construções *SOD1h* serão inseridas em linhagens de *S. cerevisiae sod1*<sup>8</sup>.

*Estudos em células humanas (HEK e H4) e em culturas neuronais primárias de rato*<sup>39,40</sup>

*Estresse Oxidativo*<sup>13,39</sup> e *atividade de Sod, longevidade celular e marcadores de oxidação (oxidação intracelular, peroxidação lipídica e proteína carbonilada)*<sup>8,13,41</sup>

*Análise de formação de aglomerados*<sup>13,15,37,38</sup>

*Modificações pós-traducionais em ASYN e SOD1 em resposta ao estresse oxidativo*

Para ASYN, iremos utilizar anticorpos disponíveis comercialmente e análises de Western blot para avaliar o efeito dos vários oxidantes em S129, S87, T125 ou fosforilação. Da mesma forma, usaremos anticorpos disponíveis comercialmente para avaliar ubiquitinação, nitração, de carbonilação, e glicação de ambos ASYN e Sod1h. Estas proteínas serão purificadas a partir de leveduras e células de mamíferos que expressam formas WT e mutantes para realizar análises de espectrometria de massa<sup>42</sup>. ASYN será purificada por metodologia já estabelecida<sup>43</sup>. Para Sod1h, a purificação



parcial será efetuada utilizando métodos de imunoprecipitação com anticorpos contra Sod1.

*Avaliação do efeito de DOPAL e CDFN na toxicidade e nos aglomerados de ASYN e Sod1 in vivo*<sup>34</sup>

*Ensaio in vitro:* As seqüências de DNA referentes a ASYN e Sod1h serão sintetizadas quimicamente e expressas em bactéria. A proteína de interesse será purificada através de uma combinação de cromatografia de afinidade a níquel e cromatografia de filtração em gel.

*i) Efeito das modificações pós-traducionais, na estrutura de ASYN e Sod1h*

ASYN ou Sod1h purificadas serão tratadas com oxidantes e submetidas aos experimentos de RMN para a caracterização das alterações estruturais induzidas pelas modificações pós-traducionais<sup>44,45</sup>.

*ii) Efeito das modificações pós-traducionais, DOPAL e CDFN na cinética de agregação de ASYN e Sod1 in vitro* através do monitoramento da formação de fibras amilóides usando tioflavina T e ensaios de microscopia electrónica de transmissão<sup>44,46</sup>

*Efeito modificações pós-traducionais produzidas in vitro na toxicidade de ASYN e SOD1h* através de sua adição a linhagens de células animais e culturas neuronais primárias.

### **3.Referências**

- 1.Gordon MH. (1996) Nat Prod Rep 13, 265–73.
- 2.Finkel T & Holbrook NJ (2000) Nature 408, 239-247.
- 3.Sayre, L. M., Perry, G. & Smith, M. A. (2008) Chem Res Toxicol 21, 172-188.
4. Gandhi S, Abramov AY. (2012) Oxid Med Cell Longev. 2012, 428010.
5. Nijholt DA, De Kimpe L, et al (2011) Curr Med Chem. 18, 2459-76.
6. Eleutherio et al (2018) Fungal Biol. 122, 514
7. Moreira LG, et al (2013) PlosOne 8: e65558
8. Brasil A, et al (2014) FEMS Yeast Res .13: 433
- 9.França MB et al (2017) J Cell Biochem. 118, 1442

10. Magalhães R et al FEMS Yeast Res, accepted
11. Cukierman DS, et al J Inorg Biochem. 170, 160, 2017
12. Lázaro DF, et al (2014) PloS Genet.10, e1004741
13. Brasil A, et al (2018) Mol Neurobio 55, 5269
14. Goedert M (2001) Nat Rev Neuroscience 2, 492-501.
15. Outeiro TF, et al. (2008) PLoS ONE 3, e1867.
16. Deng HX, Hentati, A., Tainer, J. A. et al (1993) Science 261, 1047-1051.
17. Bunton-Stasyshyn RK, et al (2015) Neuroscientist 21, 519-29.
18. Valentine, J. S et al (2005) Annu Rev Biochem 74, 563-593.
19. Khurana, V. & Lindquist, S. (2010) Nat Rev Neurosci 11, 436-449.
20. Kachroo A H et al (2015) Science 348, 921-25.
21. Eleutherio E, et al (2018) Fungal Biol. 122, 514-525.
  
22. Kloppel, C., et al (2010) Biochem. Biophys. Res. Commun. 403, 114–119.
23. Tsang CK, et al (2014) Nat Comm 5, 3446.
24. Vivacqua G, et al (2011) J Chem Neuroanat. 41, 97-110.
25. Rosa P, Tenreiro S, Outeiro TF, et al (2012) Biomicrofluidics 6, 14109-141099.
26. Gonçalves SA, Matos JE, Outeiro TF.(2010) Trends Biochem Sci. 35, 643-51.
27. Tan JM, et al (2008) Hum Mol Genet. 17, 431-9
28. Drake SK, et al. (2002) Dev. Neurosci 24, 114–24.
29. Vicente Miranda H, Outeiro TF (2010) J Pathol. 221, 13-25.
30. Tenreiro S, Eckermann K, Outeiro TF. (2014) Front Mol Neurosci. 7, 42.
31. Bae EJ, et al (2013) Antioxid Redox Signal.18, 770-83.
32. Sulzer, D. (2007) Trends Neurosci. 30, 244-250
33. Follmer, C. (2014) Exp. Rev. Neurother. 14, 703-16
34. Follmer, C., et al (2015) J Biol Chem. 290, 27660-79.
35. Werner-Allen J, Levine R, Bax A (2017) Biochem Biophys Res Commun. 487: 281–286.
36. Bespalov M, Saarma M (2007) TRENDS Pharmacol Sci 28: 69-75.

37. Fernandes JT, Outeiro TF, et al (2014) *Lab Chip*. 14, 3949-57.
38. Hansen C, Outeiro TF, et al (2011) *J Clin Invest*. 121, 715-25.
39. Marques SC, Outeiro TF, et al (2012) *Neuroscience* 220, 256-66
40. Ferreira DG, Outeiro TF et al (2017) *Nat Neurosci*. 20, 1569-1579.
41. Mannarino SC, Eleutherio EC, et al. (2011) *Yeast* 28, 19-25.
42. da Costa MR, Pizzatti L et al (2014) *Proteomics* 14, 1480-93.
43. Vicente Miranda H, Outeiro TF, et al (2013) *J Neurochem*. 126, 673-84.
44. Villar-Pique A, Foguel D, Outeiro TF et al (2016) *Proc Natl Acad Sci USA*. 113:E6506-E6515.
45. Latgé C, Foguel D et al (2013) *Biomol NMR Assign*.7, 101-3.
46. Faria C, Outeiro TF, et al (2013) *Biochim Biophys Acta*. 1830, 4065-72.