

JOSÉ LUIS AVANZO

Carcinogênese pulmonar em
camundongos portadores de
deleção em um dos alelos do
gene da Cx43

São Paulo
2005

JOSÉ LUIS AVANZO

**Carcinogênese pulmonar em camundongos
portadores de deleção em um dos alelos do gene
da Cx43**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Departamento:
Patologia

Área de concentração:
Patologia Experimental e Comparada

Orientador:
Profa. Dra. Maria Lúcia Zaidan Dagli

São Paulo
2005

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 1469 FMVZ	Avanzo, José Luis Carcinogênese pulmonar em camundongos portadores de deleção em um dos alelos do gene da Cx43 / José Luis Avanzo – São Paulo : J. L. Avanzo, 2005. 303 f. : il. Tese (doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Patologia, 2005. Programa de Pós-graduação: Patologia Experimental e Comparada. Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada. Orientador: Profa. Dra. Maria Lúcia Zaidan Dagli. 1. Conexina. 2. Uretana. 3. Carcinogênese animal. 4. Pulmão. 5. Interação celular. I. Título.
-----------------	---



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Comissão de Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Carcinogênese pulmonar em camundongos portadores de deleção em um dos alelos da conexina 43 (Cx 43 +/-)", Protocolo nº 58/2002, sob a responsabilidade da Prof^aDr^a Maria Lúcia Zaidan Dagli, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado pela referida Comissão, em sessão de 17/04/2002.

(We certify that the Research "Lung carcinogenesis in Cx43 deficient mice" protocol number 58/2002, under the responsibility of Prof^aDr^a Maria Lúcia Zaidan Dagli, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved in 04/17/2002 meeting.

São Paulo, 17 de abril de 2002


Prof^a Dr^a Júlia Maria Mátia
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome do autor: Avanzo, José Luis

Título: **Carcinogênese pulmonar em camundongos portadores de deleção em um dos alelos do gene da Cx43**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Julgamento: _____

À minha Mãe

e em memória

de meu Pai.

Esta tese teve o apoio financeiro da:

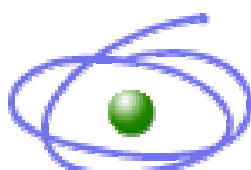


Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Processo 01/06821-9

Auxílio à Pesquisa 01/06820-2

Esta tese teve o apoio financeiro da:



CAPES

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior



**COFECUB - Comité Français d'Evaluation de la Coopération Universitaire avec
le Brésil**

Processo 0386/2

AGRADECIMENTOS

Começar ou terminar esta tese não teria sido possível sem a extrema consideração, paciência, e bom humor por parte de minha orientadora *Maria Lúcia Zaidan Dagli*. Ela tornou mais fáceis meus momentos e fez do dela os mais difíceis; e é por isso que eu deixo em troca os meus mais profundos agradecimentos.

Eu gostaria também de agradecer as muitas pessoas com quem, por algum instante, compartilhei minhas dúvidas. Eu sou especialmente grato ao *Prof. Dr. Francisco Javier Hernandez Blazquez*, que me permitiu trilhar meus primeiros passos na carreira científica. Agradeço ao *Prof. Dr. Rogério Lacaz-Ruiz* por ter me apoiado em todas minhas decisões. Agradeço ao *Prof. Dr. Marcelo de Cerqueira César*, por ter me ensinado a seriedade de um verdadeiro pesquisador. Não tenho palavras para agradecer o *Prof. Dr. Marc Mesnil* que me acolheu com toda consideração e respeito, além de compartilhar toda sua sabedoria e azaide.

Pelos bons momentos, companheirismo, colaboração ou apenas um bom dia, gostaria de agradecer o Heidge, Tereza, Ivone, Lucas, Aninha, Deus, Marcelo, Cíntia, Luciana, Silvia, Stefani, Patrícia, Renata, Carol, Kátia Pinnelo, Kátia Kimura, Márcia, Dona Romêica, Viviane Néri, Viviane Platzer, Paulinha, Afrodite, Sheila, Meyre, Emerson, Priscila, Tatiane, Emelie, Wanderlei, Hudson, Gilvan, Tarso. Aos meus companheiros da Universidade de Poitiers Laurant, Malassinez, Isabelle, Gregory, corine, Fabein, Françoise. Chantal, Brunno, Jean-Claude, Marie, Amelie.

Seria impossível ter feito qualquer coisa sem a contribuição da D. Vilma, Herland, Cláudio, Luciano, Cláudia, Silvia, Seu Luis, Nelsinho, Rosíres, Idalina, Guerra, Idécio, Shirley, Bete, Marcinha, Belzinha, Elza e Ana da biblioteca, Ana Helena (UNIFIAN), Wellington, D. Tereza, SE.

Agradeço à minha noiva Rafaela Pinheiro e sua família.

Se me esqueci de você que está lendo este exemplar, minhas mais sinceras desculpas e considere-se como parte dos belos momentos vivenciados por mim durante esta etapa de minha vida.

Muito obrigado

RESUMO

AVANZO, J. L. **Carcinogênese pulmonar em camundongos portadores de deleção em um dos alelos do gene da Cx43**. [Lung carcinogenesis in mice with a deletion in one allele of Cx43 gene]. 2005. 303 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

As junções comunicantes são canais protéicos formados entre células adjacentes que permitem a passagem de moléculas e íons menores do que 1kDa; conexinas são proteínas que formam estas junções. Vêm sendo demonstradas na literatura a diminuição da capacidade de comunicação celular e alterações na expressão e/ou localização das conexinas em neoplasias. Este estudo foi realizado com o intuito de se verificar a influência da deleção de um dos alelos da Cx43 na carcinogênese pulmonar. Para tanto, camundongos geneticamente manipulados heterozigotos (Cx43^{+/-}) ou selvagens (Cx43^{+/+}) de ambos os sexos receberam 3g/kg de uretana aos 15 e 17 dias de idade, e foram sacrificados após 25 semanas. As quantificações macro e microscópicas das lesões revelaram que os camundongos Cx43^{+/-} apresentaram maior multiplicidade de adenomas pulmonares. Estes apresentavam também maior taxa de proliferação celular, avaliada pela quantificação de núcleos positivos para o PCNA. As expressões das Cxs 26, 32, 43 e 46, presentes no epitélio pulmonar, foram avaliadas por PCR em tempo real (RT-PCR) e por imunohistoquímica. A expressão da Cx43 revelou-se cerca de 50% menor em camundongos Cx43^{+/-} quando comparada à dos correspondentes Cx43^{+/+}, como esperado. Estudos *in vitro* mostraram que os pneumócitos de tipo II (APTII) extraídos de camundongos Cx43^{+/-}, apresentaram capacidade de comunicação menor do que os APTII de camundongos Cx43^{+/+}. Quando submetidos ao tratamento com uretana, a expressão de Cx 43 aumentou em 100% no tecido pulmonar. As demais Cxs tiveram a expressão reduzida pelo tratamento e não foram evidenciadas no epitélio pulmonar livre de lesões após o tratamento com uretana. Não foi detectada a expressão da Cx43 e da Cx32 nos adenomas provenientes dos camundongos Cx43^{+/-}. A expressão das Cxs 26 e 46 foi correlacionada com o fenótipo papilífero das lesões. Constatou-se que a Cx32 acumulava-se no citoplasma das células epiteliais pulmonares e teve sua expressão, juntamente com a da Cx43, associada ao sexo, provavelmente contribuindo para a menor susceptibilidade das fêmeas aos adenomas induzidos pela uretana. Em conclusão, a redução da expressão da Cx43 conferiu maior susceptibilidade ao desenvolvimento de

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

