

BIANCA BERGAMO DE ARAÚJO

**Componentes da matriz extracelular e seus
reguladores no músculo liso brônquico na asma**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Patologia Pulmonar

Orientadora: Profa. Dra. Thais Mauad

**São Paulo
2008**

Dedico este trabalho

Ao meu Deus, pela companhia e cuidado constantes,

*Aos meus queridos pais, Noel e Maria Lúcia, por toda
dedicação e amor incondicionais,*

Aos meus lindos irmãos, Fábio e Márcio, pela amizade e apoio,

Aos meus avós, exemplos de vida, por todo amor recebido,

Ao Wanderson, por tornar minha vida mais bela,

Aos meus familiares e amigos.

Minha gratidão,

À querida Profa. Dra. Thaís Mauad, minha orientadora, por proporcionar-me mais que conhecimento científico e acadêmico nestes quatro anos de doutorado. Obrigada por todo auxílio e incentivo para que eu pudesse vivenciar outra cultura, e para que este trabalho se tornasse realidade. Meu apreço e admiração pela sua dedicação e genialidade.

Aos grandes colaboradores para realização deste trabalho: Profa. Dra. Marisa Dolhnikoff, Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva, Sandra Morais Fernezlían e Hígor Alexandre Gomes.

Aos pós-graduandos: Tatiana Lanças, Diógenes Seraphim Ferreira, Aletéa Senhoríni, Maína Maria Barbosa Morales, Ruy de Camargo Pires Neto, Denise Símlão Carnieli, Raquel Annoni, Ana Laura Nicoletti Carvalho, George Castro Figueira de Mello, pelo apoio mútuo.

Aos funcionários dos Laboratórios de Histologia e de Imunohistoquímica do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), pelo processamento das lâminas.

Aos funcionários do Museu e Sala de Imagem, da Sala dos Residentes, e às secretárias do Departamento de Patologia da FMUSP, por todo o auxílio.

Aos funcionários do Serviço de Verificação de Óbito da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo auxílio na coleta do material.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Asma - Definição	2
1.2 Asma - Epidemiologia	3
1.3 Patogênese da asma	4
1.3.1 Inflamação	4
1.3.2 Alterações estruturais brônquicas na asma	5
1.4 Matriz extracelular	8
1.4.1 Reguladores da matriz extracelular (MEC)	12
1.4.2 Inibidores teciduais de metaloproteinases	13
1.5 O músculo liso brônquico (MLB) na asma	13
1.5.1 Hipertrofia	15
1.5.2 Hiperplasia	16
1.6 Deposição de MEC na camada do MLB	17
1.7 Mecanismos de alterações da MEC no MLB na asma	19
2. OBJETIVOS	24
2.1 Gerais	25
2.2 Específicos	25
3. MÉTODOS	26
3.1 Casuística	27
3.1.1 Indivíduos de São Paulo	27
3.1.2 Indivíduos de Perth	28
3.2 Métodos	31

3.2.1	Histoquímica.....	31
3.2.2	Imunohistoquímica	31
3.2.3	Morfometria	33
3.2.4	Análise Estatística	35
4.	RESULTADOS	36
4.1	Casuística	37
4.2	Morfometria	38
4.3	Análise histoquímica.....	40
4.4	Análise imunohistoquímica	42
4.5	Subgrupos analisados	46
4.5.1	Fumantes <i>versus</i> não fumantes	46
4.5.2	Uso de corticosteróide.....	47
5.	DISCUSSÃO	49
6.	CONCLUSÕES	60
7.	PERSPECTIVAS FUTURAS	62
8.	ANEXOS.....	64
9.	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICE.....	85

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Anticorpos e procedimentos utilizados na análise imunohistoquímica65
- Tabela 2. Dados clínicos do grupo de Asma Fatal, Asma Não Fatal e Controle.....66
- Tabela 3. Área fracionada dos componentes de matriz extracelular no músculo liso brônquico na Asma Fatal, Asma Não Fatal e Controle.....67
- Tabela 4. Área fracionada das metaloproteinases 1, 2, 9 e 12; e inibidores das metaloproteinases 1 e 2 no interior do músculo liso brônquico nos casos de Asma Fatal e Controle.....68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação macroscópica de pulmões (A) e via aérea (B).....	30
Figura 2.	Representação da análise morfométrica realizada na camada do músculo liso brônquico.....	34
Figura 3.	Representação histológica de grande via aérea de indivíduo do grupo Controle (A) e Asma Fatal (B).....	38
Figura 4.	Área fracionada de fibras elásticas no músculo liso brônquico em grandes e pequenas vias aéreas nos grupos Asma Fatal, Asma Não Fatal e Controle.....	40
Figura 5.	Fotomicrografias mostrando área fracionada de fibras elásticas no músculo liso brônquico de indivíduo do grupo Controle (A) e Asma Fatal (B).....	41
Figura 6.	Fotomicrografias mostrando área fracionada de fibronectina no músculo liso brônquico de indivíduo do grupo Controle (A) e Asma Fatal (B).....	43
Figura 7.	Área fracionada de fibronectina no músculo liso brônquico em grandes e pequenas vias aéreas nos grupos Asma Fatal e Controle.	43
Figura 8.	Fotomicrografias mostrando expressão de metaloproteinase-9 e metaloptoteinase-12 no músculo liso brônquico, epitélio e lâmina própria de indivíduo do grupo Controle (A) e Asma Fatal (B).....	44
Figura 9.	Expressão de metaloproteinase-9 no músculo liso brônquico de grandes e pequenas vias aéreas nos grupos de Asma Fatal e Controle.	45
Figura 10.	Expressão de metaloproteinase-12 no músculo liso brônquico de grandes e pequenas vias aéreas nos grupos de Asma Fatal e Controle.	45
Figura 11.	Expressão de metaloproteinase-9 no músculo liso brônquico de grandes e pequenas vias aéreas no grupo de Asma Fatal.....	47
Figura 12.	Área fracionada de fibras elásticas no músculo liso brônquico de grandes e pequenas vias aéreas no grupo de Asma Fatal.	48

RESUMO

Araújo BB. *Componentes da matriz extracelular e seus reguladores no músculo liso brônquico na asma* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 84p.

A matriz extracelular e as células musculares lisas das vias aéreas estão intimamente interrelacionadas. Poucos estudos porém, avaliaram a composição dos diferentes componentes da matriz extracelular e seus reguladores na camada do músculo liso brônquico na asma. Utilizando um programa de análise de imagens, a área fracionada do colágeno total e das fibras elásticas foi quantificada no interior do músculo liso brônquico de 35 indivíduos que faleceram devido a um ataque de asma (Asma Fatal), e comparada com 10 casos de indivíduos com asma e que faleceram de outras causas (Asma Não Fatal), e com 22 indivíduos controles sem patologia pulmonar. Expressão dos colágenos I e III, fibronectina, versicam, metaloprotease (MMP)-1, 2, 9 e 12, e inibidores de metaloprotease 1 e 2 foram quantificados no interior do músculo liso brônquico de 22 casos de asma fatal e 10 controles. Nas grandes vias aéreas dos casos de asma fatal, a área fracionada das fibras elásticas foi significativamente maior na camada do músculo liso brônquico quando comparada com os grupos de Asma Não Fatal e Controle. Semelhantemente, fibronectina, MMP-9 e MMP-12 estavam aumentadas no músculo liso das grandes vias aéreas nos casos de asma fatal quando comparadas aos controles. Apenas aumento das fibras elásticas foi observado nas pequenas vias aéreas na Asma Fatal, e somente quando comparadas aos casos de Asma Não Fatal. O conjunto dos resultados mostra que há uma composição alterada dos elementos da matriz extracelular e um ambiente de degradação protéica no músculo liso brônquico de indivíduos que morreram por asma, o qual pode acarretar importantes conseqüências nas funções sintéticas e mecânicas do músculo liso das vias áreas.

Descritores: 1.Músculo liso 2.Matriz extracelular 3.Asma 4.Metaloproteases 5.Inibidores de proteases

SUMMARY

Araújo BB. *Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 84p.

There is an intimate relationship between the extracellular matrix (ECM) and smooth muscle cells within the airways. Few studies have comprehensively assessed the composition of different ECM components and its regulators within the airway smooth muscle (ASM) in asthma. With the aid of image analysis, the fractional area of total collagen and elastic fibres was quantified within the ASM of 35 subjects with Fatal Asthma (FA) and compared with 10 Nonfatal Asthma (NFA) patients and 22 nonasthmatic control cases. Expression of collagen I and III, fibronectin, versican, matrix metalloprotease (MMP)-1, 2, 9 and 12 and tissue inhibitor of metalloprotease-1 and 2 was quantified within the ASM in 22 FA and 10 control cases. In the large airways of FA cases, the fractional area of elastic fibres within the ASM was increased compared with NFA and controls. Similarly, fibronectin, MMP-9 and MMP-12 were increased within the ASM in large airways of FA cases compared with controls. Elastic fibres were increased in small airways in FA only in comparison with NFA cases. The results show that, there is altered extracellular matrix composition and a degradative environment within the airway smooth muscle in fatal asthma patients, which may have important consequences for the mechanical and synthetic functions of airway smooth muscle.

Descriptors: 1.Smooth muscle 2.Extracellular matrix 3.Asthma
4.Metalloproteases 5.Inhibitor of Protease

1. INTRODUÇÃO

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:

