

Raul Angelo Balbinotti

**Estudo imunohistoquímico das expressões:  
hMLH1, hMSH2 e Cox-2 em pólipos do cólon**

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

**Área de Concentração: Gastroenterologia Clínica  
Orientador: Prof. Dr. Paulo Sakai**

**São Paulo**

**2007**

Dedico este trabalho a minha amada **Silvana** e  
aos meus adorados filhos **Gabriel, Rafael, Miguel e  
Fernanda.**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao **PROF. DR. PAULO SAKAI**, exemplo de inspiração na minha formação médica, pelo estímulo à pesquisa, pelos ensinamentos indispensáveis, pela dedicação e amizade que sempre demonstrou em todos os momentos de nosso convívio.

Ao **PROF. DR. ULYSSES RIBEIRO JR.** pelo seu dinamismo, seus ensinamentos no decorrer deste projeto, atuando como co-orientador sem medir esforços, sempre disponível com seu ânimo contagiante que ficaria impossível a conclusão deste estudo sem sua participação inestimável.

Ao **PROF. DR. FLAIR JOSÉ CARRILHO**, Coordenador do Programa de Pós-Graduação da Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo apoio e oportunidade de conviver, novamente com meus inesquecíveis Professores do Departamento de Gastroenterologia.

À **DRA. ADRIANA VAZ SAFATLE-RIBEIRO** pelas sugestões e estímulo no desenvolvimento deste trabalho.

Ao **DR. OSMAR KENJI YAGI** pelas sugestões para esta tese.

Ao **PROF. DR. CELSO PICCOLI COELHO** pela dedicação nos ensinamentos na área de Patologia.

Ao **PROF. DR. WALTER MOTTA** pela orientação metodológica deste projeto.

Ao **PROF. DR. PETRÔNIO FAGUNDES DE OLIVEIRA** pelas horas dedicadas às análises deste estudo.

À **DRA. KARINA SALGADO**, Médica patologista, pela contribuição no processamento do material de pesquisa.

À **DRA. MÁRCIA TREGNANO**, Médica patologista pela disponibilidade das informações no decorrer do estudo.

Às equipes dos **Laboratórios LIM50 e LIM14 da FMUSP** pela colaboração indispensável na realização desta pesquisa.

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo** por mais esta oportunidade na minha formação.

**Aos Professores** do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelos ensinamentos e convívio saudável.

Ao **Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Geral** da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul pela oportunidade de desenvolver este estudo.

À Direção do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde e ao Departamento de Medicina Clínica da **Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul** pela consideração e estímulo.

À secretária da Pós-Graduação **Sra. Fabiana Renata S. Bispo** pela presteza e por sempre lembrar de minhas obrigações.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	8
3. Revisão de Literatura.....	9
3.1 APC.....	13
3.2 MMR.....	13
3.3 K-ras.....	14
3.4 p53.....	15
3.5 Cox-2.....	16
4. Métodos.....	26
4.1 Colonoscopia.....	27
4.2 Imunohistoquímica.....	35
4.3 Análise Estatística.....	38
5. Resultados.....	39
5.1 Complicações.....	68
6. Discussão.....	69
7. Considerações Finais.....	77
8. Conclusões.....	81

9. Referências.....82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AAS** – Ácido Acetilsalicílico

**APC** – Gene da Polipose Adenomatosa Coli

**Bat25** – Marcador Mononucleotídeo de MSI

**Bat26** – Marcador Mononucleotídeo de MSI

**Cox-1** – Enzima Ciclooxigenase 1

**Cox-2** - Enzima Ciclooxigenase 2

**CD34** – Célula Intersticial Dentrítica

**CpG/CIMP** – Ilhas de Citosina Fosfoguanosina

**DCC** – Gene “*Deleted in Colon Cancer*”

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**DNA** – Ácido Desoxirribonucléico

**D2S123** – Marcador de MSI

**D5S346** – Marcador Dinucleotídeo de MSI

D17S250 – Marcador Dinucleotídeo de MSI

**FAP** – Polipose Adenomatosa Familiar

**GTBP** - Gene “*G/T mismatch-binding protein*”

**hMLH1** – Gene de Reparo do DNA (*Gene Human mut-L Homologue 1*)

**hMSH2** – Gene de Reparo do DNA (*Gene Human mut-S Homologue 2*)

**hMSH3** - Gene de Reparo do DNA (*Gene Human mut-S Homologue 3*)

**hMSH6** – Gene de Reparo do DNA (*Gene Human mut-S Homologue 6*)



**hPMS1** - Gene de Reparo do DNA (*Mismatch Repair Gene*)

**hPMS2** – Gene de Reparo do DNA (*Mismatch Repair Gene*)

**HNPCC** - Câncer Coloretal Hereditário não Polipóide

**INCA** – Instituto Nacional do Câncer

**Ki-67** – Anticorpo Monoclonal

**K-ras** – Oncogene

**LOH** – Perda da Heterozigose

**MCC** – Gene “*Mutated in Colon Cancer*”

**MMR** – “*Mismatch repair genes*”

**MSI** – Instabilidade de Microssatélite

**MSI-H** - Alta Instabilidade de Microssatélite

**MSI-L** - Baixa Instabilidade de Microssatélite

**MSS** – Estabilidade de Microssatélite

**p16** - Gene Supressor Tumoral

**p53** – Gene Supressor Tumoral

**PBS** – Solução Salina Fosfatada e Tamponada

**PCR** – Reação em Cadeia da Polimerase

**PGE2** – Prostaglandina E2

**PMS1** – Gene de Reparo

**PMS2** – Gene de Reparo

**RFLP** – *Restriction Fragment Length Polymorphism*

**TS** - “*Thymidylate Synthase*” (Enzima Timidilato Sintase)

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 homens, estimadas para o ano de 2006, segundo a Unidade da Federação, neoplasia maligna do cólon e reto.....	2
<b>Figura 2</b> - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres, estimadas para o ano de 2006, segundo a Unidade da Federação, neoplasia maligna do cólon e reto.....	3
<b>Figura 3</b> - Pólipo de sigmóide.....	28
<b>Figura 4</b> - Adenocarcinoma de ceco.....	29
<b>Figura 5</b> - Pólipo pediculado de ascendente.....	30
<b>Figura 6</b> - Pólipo pediculado de sigmóide.....	31
<b>Figura 7</b> - Pólipo pediculado de descendente.....	32
<b>Figura 8</b> - Cromoscopia em pólipo séssil de descendente.....	33
<b>Figura 9</b> - Adenocarcinoma ulcerado de ascendente.....	34
<b>Figura 10</b> - Pacientes com pólipos e distribuição quanto ao sexo.....	39
<b>Figura 11</b> - Pacientes e a distribuição por idade.....	40
<b>Figura 12</b> - Histologia dos adenomas.....	41

## 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:

