

**MADSON QUEIROZ DE ALMEIDA**

**Expressão dos genes *IGF-II*, *IGF-IR*, *SF-1* e *DAX-1* em  
tumores adrenocorticais de crianças e adultos**

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

Área de concentração: Endocrinologia e  
Metabologia

Orientadora: Profa. Dra. Ana Claudia  
Latronico

São Paulo

2008

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, Madson Queiroz de

Expressão dos genes IGF-II, IGF-IR, SF-1 e DAX-1 em tumores adrenocorticais  
de crianças e adultos / Madson Queiroz de Almeida. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Endocrinologia.

Orientadora: Ana Cláudia Latronico.

Descritores: 1.Neoplasia do córtex supra-renal 2.Expressão gênica 3.Fator de  
crescimento insulin-like II 4.Receptor IGF tipo 1 5.Fatores de transcrição  
6.Proliferação de células 7.Apoptose

USP/FM/SBD-171/08

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; processo nº. 2006/00244-3).

*Dedico esta tese à minha esposa, Ana Regina, por  
todo o seu amor, pela sua dedicação e compreensão.  
Enfim, pela sua participação plena em todos os  
instantes mais importantes da minha vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço inicialmente a Deus por ter me proporcionado serenidade, paz e força em todos os momentos importantes da minha vida. A conclusão desta tese representa uma grande conquista, um momento de realização profissional e pessoal. Agradeço a todas as pessoas que me ajudaram, tornando o meu caminho mais fácil e repleto de alegria:

À minha orientadora, Profa. Ana Claudia Latronico, pela sua presença constante e contribuição inestimável em todas as etapas da realização deste trabalho. Considero que este período de aprendizado, no qual tive a honra de ser seu aluno, foi uma oportunidade única e decisiva na minha formação acadêmica. A sua capacidade de motivar e resolver, objetivamente, cada problema, contribui para tornar a vida mais leve e fácil. Agradeço, ainda, pelas perspectivas de crescimento profissional que têm sido proporcionadas a mim. Obrigado pela sua amizade.

À nossa chefe, Profa. Berenice Bilharinho de Mendonça, por ter me proporcionado a oportunidade de fazer parte do grupo de pesquisa do LIM/42. O seu conhecimento clínico, a sua postura ética e a sua capacidade investigativa marcaram de forma decisiva a minha formação acadêmica. A sua dedicação ao doente, e não somente a doença, constitui um dos seus mais valiosos atributos profissionais. Obrigado pelo exemplo de competência e dedicação.

Aos pacientes com tumores adrenocorticais, que por mais de duas décadas, têm contribuído para o nosso aprendizado e nos motivado a tentar compreender e tratar esta difícil patologia.

À Dra. Maria Cândida Barisson Villares Fragoso pela sua participação efetiva e importante contribuição na elaboração deste trabalho. Além desta tese, desenvolvemos outros projetos também relacionados à tumorigênese adrenocortical. Obrigado por fazer parte da equipe de doenças adrenais (*our team!!!!*).

Ao amigo Alexander Jorge pela sua pronta disponibilidade em esclarecer os meus questionamentos. A sua experiência foi extremamente importante para a realização dos estudos *in vitro*.

À Mirian Nishi e à Márcia Helena Costa que me ensinaram os primeiros conceitos da análise de expressão gênica.

À Luciana Brito, colega de pós-graduação, pelas longas discussões sobre PCR em tempo real, que em muito contribuíram para o meu aprendizado.

Ao amigo Antônio Lerário que tem acompanhado os pacientes com tumores adrenocorticais no ambulatório e que contribuiu com o levantamento dos dados clínicos.

À Marisa Gerdulo, que recém-chegada ao laboratório, mostrou-se extremamente solícita em me ensinar e me acompanhar durante os primeiros experimentos com as linhagens tumorais.

Aos amigos Carolina Cani e Vinicius Brito pela suas companhias, tão importantes nas corridas manhãs de quarta-feira durante o ambulatório. Obrigado pelo aprendizado.

A todos os assistentes e colegas de pós-graduação do LIM/42 que contribuíram para realização deste trabalho e me proporcionaram um ambiente de trabalho amigável.

Agradeço à Nilda pela sua disponibilidade em nos ajudar.

Às funcionárias do LIM/42, Fran e Cidinha, que contribuem para o perfeito funcionamento do laboratório.

Durante este trabalho pude contar com a colaboração fundamental de pesquisadores de outros departamentos:

À Profa. Claudimara Lotfi e às suas alunas, Gabriele Mattos e Carolina Maciel, pelo estabelecimento de linhagens celulares dos tumores adrenocorticais, que contribuíram para enriquecer este estudo.

Ao Prof. Venâncio Alves e ao Dr. Iberê Soares pela realização do estudo de imunohistoquímica.

Aos meus pais, Marlúcia e Edson, pelo amor e educação. Agradeço também ao meu irmão e familiares pelo companheirismo.

Por fim, agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro.

## **SUMÁRIO**

# SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Tumores adrenocorticais.....	2
1.2 Tumorigênese adrenocortical.....	5
1.3 Fator de crescimento semelhante à insulina II (IGF-II) e receptor de IGF-I (IGF-IR).....	9
1.4 Fator esteroideogênico 1 (SF-1).....	15
1.5 Fator codificado por uma região crítica do cromossomo X associada ao sexo reverso e à hipoplasia adrenal congênita (DAX-1).....	17
2. OBJETIVOS.....	20
3. MÉTODOS.....	22
3.1 Pacientes.....	23
3.2 Estudo molecular.....	25
3.2.1 Extração de RNA.....	25
3.2.2 RT-PCR quantitativa em tempo real.....	26
3.3 Micromatriz tecidual (TMA) e imunohistoquímica.....	30
3.4 Linhagens celulares de tumores adrenocorticais.....	34
3.4.1 Inibidor seletivo do IGF-IR (NVP-AEW541).....	37
3.4.2 Ensaios de proliferação celular e apoptose.....	37
3.5 Análise estatística.....	39
4. RESULTADOS.....	41
4.1 Expressão dos genes <i>IGF-II</i> e <i>IGF-IR</i> em tumores adrenocorticais.	42
4.2 Fatores preditivos de metástases em crianças e adultos com tumores adrenocorticais.....	45

4.3 Efeito inibitório do NVP-AEW541 na proliferação das linhagens celulares de tumores adrenocorticais.....	47
4.4 Indução da apoptose pelo NVP-AEW541 nas linhagens celulares de tumores adrenocorticais.....	51
4.5 Expressão do SF-1 em tumores adrenocorticais.....	53
4.6 Expressão do DAX-1 em tumores adrenocorticais.....	56
5. DISCUSSÃO.....	59
5.1 Expressão dos genes <i>IGF-II</i> e <i>IGF-IR</i> em tumores adrenocorticais	60
5.2 Efeitos anti-tumorais do NVP-AEW541 nas linhagens celulares de tumores adrenocorticais.....	64
5.3 Expressão do SF-1 e DAX-1 em tumores adrenocorticais.....	67
6. CONCLUSÕES.....	71
7. ANEXOS.....	74
8. REFERÊNCIAS.....	82

## 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:

