

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA**

**MECANISMOS ENVOLVIDOS COM A INIBIÇÃO DE AURORA-
QUINASES EM CARCINOMA DE ADRENAL**

Kleiton Silva Borges

Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências, área de concentração Genética.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Tone

Ribeirão Preto

2014

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Borges, Kleiton Silva

Mecanismos envolvidos com a inibição de aurora-quinases em carcinoma de adrenal. Ribeirão Preto, 2014.

95p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências, área de concentração Genética.

Orientador: Tone, Luiz Gonzaga.

1. Tumor adrenocortical. 2. Aurora quinases. 3. AMG900. 4. H295A

Apoio e Suporte Fincanceiro

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro das seguintes instituições:

- ✓ Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Processos n° **10/08699-5** e **10/07020-9**).
- ✓ Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/USP – FAEPA
- ✓ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- ✓ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicinade Ribeirão Preto - USP

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Kleiton Silva Borges

Título: Mecanismos envolvidos com a inibição de aurora-quinases em carcinoma de adrenal

Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências, área de concentração Genética.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*À minha mãe, Maria Anita, pelo amor incondicional, incentivo constante
e pelo exemplo de mulher guerreira.*

*Às minhas irmãs, Lana e Diana, pelo amor e incentivo durante toda a
minha trajetória.*

*À minha querida esposa Vanessa, pelo amor e companheirismo,
fundamentais para a conclusão desta etapa. Me sinto realizado por tê-la
ao meu lado sempre, fazendo a minha vida muito mais feliz.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. **Luiz Gonzaga Tone**, meu orientador, por ter aberto as portas do laboratório para mim e ter me dado todo o apoio necessário para a realização deste trabalho. Além disso, sou muito grato pela liberdade que sempre me foi concedida para experimentar novos desafios científicos e profissionais durante esta jornada. Isso tudo foi muito importante para meu crescimento. Sinto-me muito feliz por tê-lo como exemplo de ser humano, profissional e líder.

Ao Prof. Dr. **Carlos Alberto Scrideli** pelo apoio desde a minha chegada ao laboratório e pela ajuda dispensada sempre que necessário. Sempre foi, mesmo que extra-oficialmente, um ótimo co-orientador. Sua boa vontade e alegria em discutir os dados sempre me animaram muito para fazer bem o meu trabalho.

Ao Dr. **Eric Vilain** pela oportunidade de estagiar no seu laboratório na UCLA. Esse período foi importantíssimo para meu crescimento profissional e pessoal.

Ao Coordenador do curso de pós-graduação do Departamento de Genética, prof. Dr. **Ademilson Espencer Egea Soares** pela atenção e auxílio durante a pós-graduação.

À Dra. **Rosane Gomes de Paula Queiroz** e à **Veridiana Kill Suazo**, que sempre contribuíram com uma boa vontade imensa para todas as minhas atividades no laboratório. Além disso, sempre estiveram dispostas a ensinar e ajudar com o que fosse necessário para a concretização dessa caminhada.

Aos amigos **Angel Maurício Castro Gamero** e **Augusto Faria Andrade** pelas intensas discussões sobre a biologia do câncer durante esta jornada, por me permitir fazer parte da trajetória científica de vocês e pelos excelentes momentos compartilhados no decorrer deste tempo.

Aos amigos **Ciro Silveira**, **Daniel Antunes Moreno** e **Gustavo Alencastro** pelos momentos de descontração, pelas palavras de incentivo em todos os momentos e acima de tudo pela grande amizade durante todo este trajeto.

Aos amigos do laboratório **Gabriela, Julia, Lenisa, Luiz Guilherme, Dra. Maria Sol, Pamela, Paola, Régia, Carol e Mirela**. Obrigado pela torcida e pelo apoio em todos os momentos durante a realização deste trabalho.

Ao meu sogro **José Teruel** e à minha sogra **Maria Amélia** pelo apoio durante os vários momentos de transição e pelo constante incentivo durante esta jornada.

Às técnicas do laboratório de Citogenética do Departamento de Puericultura e Pediatria **Aide Barbosa, Sônia Scandusi, Maria Luisa Machado e Lucimar Fernandes** pelo apoio e agradável convivência.

Às secretárias do Departamento de Genética **Susie Adriana Penha Nalon, Maria Aparecida Oliveira Silva Elias e Silvia Sant'anna Consiglieri** e à secretária do Laboratório de Puericultura e Pediatria **Evelice Visconte**, pela atenção e apoio prestados durante o mestrado.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pela concessão da bolsa de mestrado.

À **Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA)** pelo auxílio financeiro.

"As idéias vieram a mim, como vêm a todos nós. A diferença é que eu levei essas idéias a sério. Não fiquei desencorajado pelo fato das outras pessoas não verem o que eu via. Eu tinha confiança na minha percepção, e não nos dogmas ou nas opiniões dos outros. Eu não deixei ninguém me desencorajar -- e olhe que muitos tentaram. Mas a vida não é um concurso de popularidade."

Jonas Salk

Inventor da vacina contra a poliomielite

RESUMO

Borges, K.S. **Mecanismos envolvidos com a inibição de aurora-quinases em carcinoma de adrenal.** 2014, 95 f. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

Introdução: Tumores adrenocorticais (TAC) são raros, correspondendo somente a 0,2% de todas as neoplasias pediátricas, sendo que a maioria dos casos são diagnosticados no Brasil e estão associados com a mutação *TP53* p.R337H. A cirurgia é o único tratamento efetivo conhecido para os TAC, sendo os tumores em estádios avançados frequentemente fatais. A família das Aurora-quinases é formada por três membros (Aurora-A, -B e -C) os quais atuam em diversas fases do ciclo celular, como alinhamento dos cromossomos, formação do fuso mitótico e citocinese. Diferentes trabalhos mostraram a expressão alterada de membros desta família em vários tipos de tumores e a inibição da atividade destas proteínas tem sido considerada uma potencial abordagem para o tratamento do câncer. **Objetivo:** A partir da análise da expressão dos genes *Aurora-A* e *Aurora-B* em amostras de TAC pediátrico, foram investigados os efeitos do AMG 900, um pan-inibidor de aurora quinases, na proliferação, apoptose, síntese hormonal e perfil transcricional da linhagem H295A. Além disso, foram avaliados os efeitos do AMG 900 combinado com diferentes quimioterápicos. **Metodologia:** Os níveis de expressão dos genes *Aurora-A* e *Aurora-B* foram analisados em 60 crianças com TAC através das técnicas de RT-qPCR e imuno-histoquímica. A proliferação celular foi avaliada por coloração com Giemsa e a apoptose foi realizada por citometria de fluxo. A análise de combinação de drogas foi feita com base no método de Chou-Talalay e o ensaio de *microarray* foi realizado utilizando a plataforma da Agilent. **Resultados:** A expressão dos genes *Aurora-A* e *Aurora-B* foi associada com estádios avançados da doença e a expressão do *Aurora-A* foi associada com a presença da mutação *TP53* p.R337H. O tratamento com o AMG900 causou a inibição da proliferação, aumento da apoptose e sensibilizou as células para os inibidores de topoisomerase II (doxorrubicina e etoposídeo). Adicionalmente, o AMG 900 levou à redução da síntese de hormônios bem como modulou a expressão de genes envolvidos com esta atividade. A inibição das aurora-quinases alterou a expressão de genes associados com a regulação da fase G1 do ciclo celular e afetou a expressão de genes da via de sinalização Notch. **Conclusão:** A inibição das aurora-quinases pelo AMG 900 pode ser uma alternativa para o tratamento dos tumores adrenocorticais.

Palavras-chave: Tumor adrenocortical, aurora quinases, AMG 900, H295A

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:

