

ALBERTO AZOUBEL ANTUNES

**O papel dos genes do pepsinogênio C (*PGC*) e do  
antígeno de membrana específico da próstata (*PSMA*)  
no diagnóstico do câncer da próstata**

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

Área de concentração: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Miguel Srougi

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

Antunes, Alberto Azoubel

O papel dos genes do pepsinogênio C (*PGC*) e do antígeno de membrana específico da próstata (*PSMA*) no diagnóstico do câncer da próstata / Alberto Azoubel Antunes. -- São Paulo, 2008.

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

Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Urologia.

Orientador: Miguel Srougi.

Descritores: 1.Próstata 2.Neoplasias prostáticas/diagnóstico 3.Biópsia  
4.Expressão gênica

USP/FM/SBD-326/08

## **Dedicatória**

À Antonio Pessoa Antunes e Mabel Azoubel Antunes, por sua eterna abnegação e amor. A quem peço desculpas pelos longos períodos de ausência que a vida me obriga.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Miguel Srougi, a quem minha admiração e respeito não podem mais ser descritas em palavras. Mais do que pela oportunidade de defender esta tese de doutoramento sob sua orientação na Universidade de São Paulo, agradeço pela confiança, ensinamentos e pela paciência em tolerar minhas limitações no convívio diário. Poder conviver com o professor Miguel e sua equipe já constitui o maior título de minha carreira.

À Dra. Kátia Ramos Moreira Leite, que me abriu as portas de seu laboratório para realização deste trabalho. Idealizadora deste projeto, seu conhecimento e dedicação à patologia clínica e molecular a tornam uma profissional completa. Poder trabalhar com a Dra. Kátia é um privilégio.

À Dra. Juliana Moreira de Sousa Canavez, sem a qual este trabalho não teria sido realizado. Responsável direta pela realização de todos os experimentos foi para mim uma grata surpresa nesta caminhada. Sempre disponível e prestativa, além de altamente qualificada.

Ao Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio, pela amizade verdadeira e companheirismo durante todos estes anos em São Paulo. Seu otimismo, perseverança, sensibilidade e força de trabalho o tornam um profissional exemplar.

À Sabrina Thalita dos Reis e Fabíola Elizabeth Villanova pela paciência em me ensinar os princípios básicos da biologia molecular.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2<sup>a</sup> ed, São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. Introdução	1
2. Objetivos	8
3. Métodos	10
3.1 Pacientes e amostras tumorais	11
3.2. Exame Anátomo-patológico	18
3.2.1 Exame Macroscópico	18
3.2.2 Exame Microscópico	19
3.3. Processamento da amostra	20
3.4. Extração de RNA e síntese de cDNA	20
3.5. qRT-PCR e Expressão gênica	22
3.6. Análise Estatística	23
4. Resultados	25
5. Discussão	32
6. Conclusões	43
7. Referências	45

## Lista de Abreviaturas

Cap – Câncer de Próstata

PSA – Antígeno Prostático Específico

HPB – Hiperplasia Prostática Benigna

%PSAL/PSAT – Razão do PSA livre pelo PSA total

DPSA – Densidade do PSA

BTRUS – Biópsia Transretal da próstata guiada por Ultra-som

*PSCA* – Prostate stem cell antigen

*AMACR* - Alfa-metilacil coenzima A racemase

*GSTP1*- Glutathione S-transferase P1

*PSMA* - Prostate- specific membrane antigen

*TMEFF2* - TransMembrane protein with EGF-like and two Follistatin-like domains 2

*GREB1* – Gene regulated by estrogen in breast cancer

*TH1L* – Trihydrophobin Human-Like 1

*IGH3* - Immunoglobulin heavy chain, gamma polypeptide

*PGC* - progastricsin (pepsinogen C)

*B2M* - beta-2-microglobulin

qRT-PCR – Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real



## Lista de Figuras

Figura 1 - Tecido maligno de paciente com Cap_____	12
Figura 2 - Tecido prostático de paciente com HPB_____	14
Figura 3 - Tecido normal de paciente com Cap_____	16
Figura 4 - Expressão quantitativa da <i>B2M</i> de acordo com os tecidos analisados _____	26
Figura 5 - Expressão quantitativa dos genes <i>PSMA</i> , <i>TMEFF2</i> , <i>GREB1</i> , <i>TH1L</i> , <i>IGH3</i> e <i>PGC</i> no tecido do Cap em relação à HPB_____	27
Figura 6 - Box-plot da expressão do <i>PGC</i> de acordo com o estágio patológico _____	29
Figura 7 - Box-plot da expressão do <i>PSMA</i> de acordo com o estágio patológico _____	29
Figura 8 - Box-plot da expressão do <i>PGC</i> de acordo com o escore de Gleason _____	30
Figura 9 - Box-plot da expressão do <i>PSMA</i> de acordo com o escore de Gleason _____	30
Figura 10 - Padrão de expressão do <i>PGC</i> e <i>PSMA</i> no tecido benigno de pacientes com Cap em relação à HPB_____	31

**Lista de Tabelas**

Tabela 1 - Identificadores dos genes analisados através da técnica de qRT-PCR_____	11
Tabela 2 - Características dos 33 pacientes com Cap_____	13
Tabela 3 - Características dos nove pacientes com HPB_____	15
Tabela 4 - Características dos 17 pacientes com Cap cujo tecido benigno foi analisado_____	17
Tabela 5 - Expressão mediana dos seis genes estudados através do qRT-PCR nos 33 pacientes com Cap_____	28

## 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:

