DOI: 10.20396/revpibic2720192715



# Estudo sobre possível papel oncogênico do IL7R em tumores sólidos

**Marcelo M. Ravagnani F.*, Juliana Ronchi Corrêa, Natalia Paiva do Nascimento, Mayara Ferreira Euzébio, Silvia Regina Brandalise, José Andres Yunes**

**Resumo**

Alterações cromossômicas e mutações pro-oncogênicas podem afetar o processo normal de diferenciação e proliferação celular ocasionando o câncer. A mutação estudada do gene IL7R ativa a via JAK-STAT, que está relacionada com o processo de diferenciação e proliferação celular. O projeto analisou o possível papel oncogênico de gene IL7R em tumores sólidos utilizando camundongos knockin do IL7R mutante obtidos por nosso grupo. Os animais portadores do alelo knockin foram cruzados com a linhagem parental C57Bl6 a fim de obter animais com o IL7R mutante em todas as células do corpo afim de estudar o possivel desenvolvimento de tumores sólidos.

***Palavras-chave:***

*Leucemia, Receptor da Interleucina 7, Câncer*

## Introdução

Ao contrário do observado nas leucemias, muito pouco se conhece sobre o envolvimento da sinalização IL7/IL7R em tumores sólidos. Apesar do mRNA ter sido detectado em vários tipos diferentes de tumores sólidos[1], na maioria dos casos, ainda não é claro se IL7 tem um efeito direto sobre esses tumores.

*Objetivo geral*

Avaliar se o IL7R mutante é capaz de desencadear desenvolvimento de tumores sólidos

*Objetivos específicos*

1. Avaliar frequência de animais com tumores sólidos e tempo até o desenvolvimento desses tumores
2. Analisar o tipo de tumores desenvolvidos
3. Avaliar se é possível transplantar os tumores eventualmente desenvolvidos para animais recipientes secundários.

## Resultados e Discussão

Ao realizar o cruzamento Il7r$^{CPT}$/Vav1:Cre x Il7r$^{CPT}$/Vav1:Cre, obtivemos um modelo animal que possui o alelo mutante do IL7R constutivamente ativo em todas as células do corpo controlado pelo promotor do próprio gene IL7R. Sendo assim, qualquer célula que expresse o gene IL7R naturalmente, poderiam desenvolver um tumor. Foram realizados cruzamentos para gerar animais heterozigotos e homozigotos para o gene mutante.

Os animais foram monitorados semanalmente, sendo analisado: estado de nutrição, alterações na pele, desenvolvimento de massas, lesão superficial, sinal de dor, letargia e análise de alterações no sangue periférico por citometria a cada duas semanas (Figura 1).

O fato do IL7R já ser naturalmente mais expresso em células da linhagem sanguínea faz com que provavelmente os animais mutantes tenham maiores chances de desenvolver algum tipo de desordem em células do sangue do que em outras células.

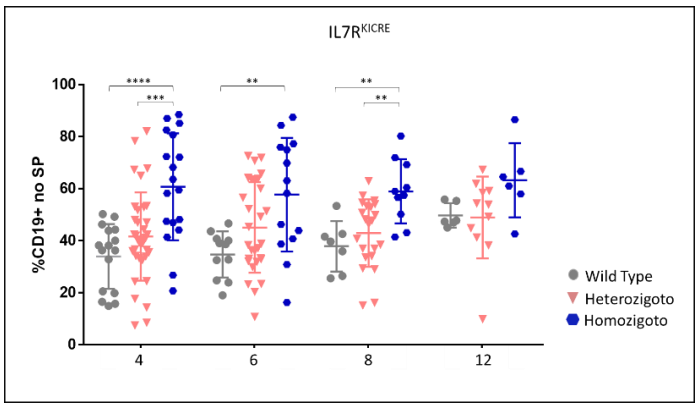


**Figura 1. Porcentagem de células B no sangue periférico por quantidades de semanas de vida.**

Com a análise do sangue periférico, observamos que os nossos animais homozigotos já sofriam uma descompensação do compartimento de células B (CD19+) desde da 4 semana de vida. Portanto, em cerca de três meses de idade acabam desenvolvendo leucemia de precursores B. Até o presente momento os animais mutantes só desenvolveram leucemia linfoide aguda de precursores B e T, fato explicado devido à alta expressão natural de IL7R em linfócitos.

## Conclusões

Nesse estudo fomos capazes de desenvolver um modelo animal que possui todas as células do corpo mutantes para o gene IL7R, porém até agora não obtivemos um animal que desenvolvesse um tumor solido por conta da mutação.

O próximo passo desse projeto será desenvolver um animal que possua o gene IL7R mutante somente células de linhagem óssea e verificar se há um aparecimento de tumores sólidos.

## Agradecimentos

Universidade Estadual de Campinas, Centro Infantil Boldrini, Centro de Pesquisa Boldrini, CNPq e Fapesp.

---

[1] Al-Rawi, M.A., R.E. Mansel, and W.G. Jiang. 2003. Interleukin-7 (IL-7) and IL-7 receptor (IL-7R) signalling complex in human solid tumours. Histology and histopathology 18:911-923.

(cc) BY-NC-ND