

OR1 PAPEL DO POLIMORFISMO TRE92ALA DA DESIODASE TIPO 2 NA RESISTÊNCIA À INSULINA EM GESTANTES

Jose Miguel Silva Dora¹, Simone Wajner¹, Juliano Dalla Costa¹, Rafaela Vanin Pinto Ribeiro¹, Mariah Lopes¹, Aline da Silva¹, Leonardo Leiria¹, Daysi Crispim¹, Ana Luiza Maia¹

¹ Seção de Tireoide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Introdução: A desiodinase tipo 2 (D2) ativa o pro-hormônio tiroxina (T4) no hormônio ativo triiodotironina (T3), tendo papel determinante no metabolismo intracelular de hormônios tireoidianos. Estudos prévios demonstraram que o polimorfismo Tre92Ala da D2, no qual uma treonina (Tre) é trocada por uma alanina (Ala) no códon 92, está associado à redução da atividade enzimática da D2 e ao aumento da resistência à insulina, sendo considerado alelo de risco para diabetes tipo 2. **Objetivo:** Nosso objetivo foi de avaliar se o polimorfismo Tre92Ala está associado à redução da atividade placentária da D2 e seu impacto no controle glicêmico durante a gestação e sobre os desfechos perinatais. **Métodos:** Pacientes gestantes, com feto único, de 18 a 45 anos, acompanhadas em um hospital terciário, arroladas de forma consecutiva, eram convidadas a participar do estudo. Todas as pacientes foram genotipadas para o polimorfismo Tre92Ala da D2. Amostras de tecido placentário foram biopsiadas no momento do parto e processadas para avaliação dos níveis de RNAm e atividade da D2. Controle glicêmico durante o período gestacional, exames de função da tireoide e desfechos perinatais foram avaliados. **Resultados:** 219 pacientes de 26,7 ± 6,3 anos, 74,4% brancas, foram incluídas no estudo. As características clínicas e laboratoriais foram similares entre os grupos com genótipo Ala/Ala e Tre/Ala-Tre/Tre. Também não foram observadas diferenças nos níveis de hormônios tireoidianos ou glicemia em jejum no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação. No entanto, pacientes com o genótipo Ala/Ala apresentaram tendência a maiores níveis de glicose às 2 horas do teste de tolerância oral com 75 gramas de glicose (2h-TTGO75g: 117 ± 32 vs. 104 ± 27 mg/dl, p = 0,09). A expressão de RNAm da D2 na placenta não foi diferente entre os diferentes genótipos da D2, mas o genótipo 92Ala apresentou redução da atividade da D2 em tecido placentário (0,35 ± 0,15 vs. 1,96 ± 1,02 fmol/mg de proteína/min, para os genótipos Ala/Ala vs. Tre/Ala-Tre/Tre, respectivamente; p < 0,001). Não houve diferenças entre os grupos Ala/Ala vs. Tre/Ala-Tre/Tre nos desfechos perinatais. **Conclusão:** A atividade placentária da D2 está marcadamente reduzida em gestantes eutireóideas com o genótipo Ala92Ala da D2. Adicionalmente, dados preliminares sugerem que o polimorfismo Tre92Ala da D2 pode ser um marcador de aumento da resistência à insulina em gestantes. Visto que esses resultados podem representar um avanço no entendimento da interação entre o metabolismo dos hormônios tireoidianos e controle glicêmico na gestação, esses achados devem ser confirmados em uma amostra populacional maior. FIPE, CNPq.

OR2 PERFIL MUTACIONAL DOS GENES ASSOCIADOS AO METABOLISMO (IDH1 E IDH2) E DAS VIAS DE SINALIZAÇÃO MAPK E PI3K REVELA EVENTOS GENÉTICOS ASSOCIADOS A CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DOS TUMORES DA TIREOIDE

Lais de Sousa Moraes¹, Gianna M. G. Carvalheira¹, Bruno H. N. Nozima¹, André U. Bastos¹, Paloma da S. Besson¹, Mariah M. Evangelinellis¹, Jefferson P. Hermely¹, Janete M. Cerutti¹

¹ Laboratório de Bases Genéticas dos Tumores da Tireoide, Disciplina de Genética, Departamento de Morfologia e Genética, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), SP Brasil

Entre as propriedades biológicas que uma célula tumoral invariavelmente adquire durante o desenvolvimento tumoral, seis características parecem ser comuns à maioria dos cânceres humanos. Embora esses “hallmarks” ainda sirvam como o paradigma reinante, têm sido revisitados e é sugerido que a reprogramação do metabolismo ener-

gético e a evasão do sistema imune constituam características emergentes importantes. De fato, mutações nos genes que codificam as enzimas isocitrato desidrogenases (IDH), chaves no metabolismo dos carboidratos, foram inicialmente identificadas em tumores cerebrais. Essas mutações ocorrem preferencialmente nos resíduos R132 do gene IDH1 e R140 e R172, análogo ao R132, do gene IDH2. Recentemente, nosso grupo identificou quatro novas (G70D, I130M, H133Q e A134D) e duas já descritas (V71I e V178I) variantes no gene IDH1 em carcinomas da tireoide. Com isso, o objetivo deste estudo foi investigar a prevalência dessas variantes de IDH1 em uma grande casuística de tumores da tireoide, correlacionar com as características clinicopatológicas, verificar a coocorrência com alterações em genes que codificam proteínas da via MAPK e PI3K e, por fim, verificar se IDH2 se encontra alterado nos resíduos análogos aos identificados em IDH1. Aproximadamente, 236 amostras foram investigadas quanto a mutações nos genes IDH1, BRAF, HRAS, NRAS, PIK3CA e IDH2. Além disso, as amostras foram avaliadas quanto à presença de rearranjos RET/PTC 1, 2 e 3. As características clinicopatológicas avaliadas foram idade, gênero, variante histológica, tamanho do tumor, extensão extratireoidiana, multifocalidade e presença de metástases. Para análise estatística, utilizamos o teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). Detectamos a presença das variantes não sinônimas de IDH1 em 12% das lesões malignas da tireoide (22/180), não sendo encontradas nas lesões benignas (0/30) e tireoide normal (0/26). Interessantemente, observamos uma associação entre a presença das mutações e o subtipo histológico. As mutações raramente foram identificadas na variante clássica do carcinoma papilífero, mas foram identificadas em alta prevalência nos carcinomas foliculares e variante folicular do carcinoma papilífero (p < 0.05). Ainda, detectamos nas lesões malignas duas variantes sinônimas de IDH1: G105G (5,6%; 10/180) e Y135Y (0,6%; 1/180). Mesmo sendo alterações sinônimas, essas se encontram ausentes no tecido normal. Em IDH2 não foram identificadas mutações nos resíduos análogos aos de IDH1. Diferente do reportado na literatura em tumores cerebrais, observamos que há sobreposição de mutações no gene IDH1 com outras mutações nos genes que codificam proteínas da via MAPK. Em resumo, identificamos mutações associadas a subtipos tumorais da tireoide, que, embora seja necessária a realização de análise funcional, sugerem um papel importante dessas na patogênese desses tumores. Além disso, a prevalência e a especificidade dessas mutações indica que podem ter aplicações no diagnóstico e terapêutica. FAPESP; CNPq.

OR3 IDENTIFICAÇÃO DA VIA DE DEGRADAÇÃO DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-IODETO (NIS) INDUZIDA PELA CINASE DEPENDENTE DE AMP (AMPK)

Juliana Cazarin de Menezes¹, Bruno Moulin de Andrade¹, Denise Pires de Carvalho¹

¹ Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Introdução: A captação de iodeto pelo tireócito, mediada pelo cotransportador Na⁺/I⁻ (NIS), é uma etapa-chave para a biossíntese dos hormônios tireóideos, bem como para o tratamento e seguimento do câncer de tireoide. Recentemente, nosso grupo demonstrou que a cinase ativada por AMP (AMPK) é expressa na glândula tireoide de ratos e na linhagem PCCL3 e que sua ativação inibe a captação do iodeto devido à queda dos níveis proteicos totais e de RNA mensageiro do NIS em 24 h. Apesar de existirem estudos sobre a regulação transcricional do NIS, a regulação do conteúdo dessa proteína por meio de mecanismo de degradação ainda não foi descrita. Baseado no fato de que a meia-vida do NIS é longa (cerca de 3-5 dias) e a redução no conteúdo proteico total do NIS mediado pela AMPK já acontece em 24 h, nossa hipótese é que a ativação da AMPK estimula a degradação proteica do NIS. **Objetivo:** Avaliar o mecanismo de degradação do NIS mediada pela AMPK. **Materiais e métodos:** Células PCCL3 foram tratadas com o ativador farmacológico da AMPK, AICAR (A) e/ou inibidores específicos