



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	Aumento da desidase tipo 3 no Carcinoma Papilar de Tireoide está associado a alterações na via MAPK e aumento da proliferação celular
Autor	HELENA CECIN ROHENKOHL
Orientador	ANA LUIZA SILVA MAIA

Introdução: Os hormônios tireoidianos participam de diversos processos biológicos, incluindo o balanço entre a proliferação e diferenciação celular. As iodotironinas desiodases são enzimas-chave no metabolismo dos hormônios tireoidianos: enquanto a desiodase tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2) ativam o pró-hormônio T4 a T3, a desiodase tipo 3 (D3) faz a inativação do T3 e T4. A reativação da D3 foi demonstrada no Carcinoma Papilar de Tireóide (CPT) e em diversos tumores. A ativação constitutiva da via MAPK é um marco na patogênese do CPT, e mutações nos efetores desta via estão associadas com agressividade tumoral e pior prognóstico. **Objetivo:** Determinar os mecanismos moleculares envolvidos na indução da D3 no CPT. **Métodos:** Utilizamos células K1 (CPT-*BRAF*^{V600E}) e TPC-1 (CPT-*RET/PTC1*). Inibidores e indutores específicos da via MAPK foram empregados. Silenciamento gênico (RNAi) foi utilizado para avaliar o efeito da D3 na proliferação celular. PCR em tempo real e Western Blotting foram utilizados para análise de expressão gênica e proteica. Citometria de fluxo foi utilizada para avaliação da proliferação. **Resultados:** A D3 está induzida principalmente nas células K1 comparado às TPC-1 ($p < 0.001$). A incubação com inibidores ERK e p38 reduziu a fosforilação destes efetores e inibiu a D3 de forma dose-dependente em ambas as linhagens ($p < 0.001$). A inibição do oncogene BRAF (inibidor PLX4032-3 μ M) inibiu a D3 ($p < 0.001$) e reduziu a fosforilação de ERK. O silenciamento da D3 com RNAi esteve associado com redução significativa no número total de células ($p < 0.001$), bem como aumento de células na fase G1 do ciclo celular ($p < 0.005$). **Conclusão:** A reativação da D3 no CPT deve-se em parte à ativação da via MAPK. A mutação *BRAF*^{V600E} parece ser mais potente na indução da D3 do que o rearranjo *RET/PTC1*. A associação entre a reativação da D3 e a proliferação celular reforça a hipótese de que o hipotireoidismo intracelular tem um papel no desenvolvimento e agressividade tumoral.