



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	Vias de sinalização da MAPK e Sonic Hedgehog modulam a expressão da desidrase tipo 3 no Carcinoma Papilar de Tireoide
Autor	RAFAELA VANIN PINTO RIBEIRO
Orientador	ANA LUIZA SILVA MAIA

Vias de sinalização da MAPK e SHH modulam a expressão da desidase tipo 3 no carcinoma papilar de tireoide

Rafaela Vanin Pinto Ribeiro e Ana Luiza Silva Maia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: O hormônio tireoidiano regula diversos processos fisiológicos; dentre eles, promove o balanço entre proliferação e diferenciação celular. A ativação do pró-hormônio T4 a T3 ocorre via ação das iodotironinas desidases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2), já a inativação do T4 e T3 é catalisada via ação da desidase tipo 3 (DIO3, D3). Estudos demonstram que a D3 está reativada em diversas neoplasias humanas e, níveis aumentados dessa enzima no carcinoma papilar de tireoide (CPT), parecem estar associados com tamanho tumoral e doença metastática. **Objetivo:** Avaliar as vias de sinalização envolvidas na reativação da *DIO3* no CPT. **Materiais e Métodos:** Linhagens celulares humanas de CPT (células K1 e TPC-1) e amostras tumorais humanas foram utilizadas. A expressão (RNAm) e atividade da D3 foram avaliadas através de PCR em tempo real e cromatografia descendente em colunas iônicas, respectivamente. As vias de sinalização foram avaliadas utilizando inibidores específicos. Para a avaliação proteica dos níveis de D3, utilizamos o método de Western Blot. RNA de interferência (siRNA), contagem celular e citometria de fluxo foram utilizados para avaliar proliferação celular. **Resultados:** Aumento nos níveis de RNAm e atividade da D3 foram detectados nas células K1 (BRAfV600E) e, em níveis menores, nas TPC-1 (RET/PTC1) (~5 vezes, $p < 0.001$; 14.9 vs 8.1 fmol/mg.prot.24hs, $p = 0.02$; respectivamente). Do mesmo modo, níveis de RNAm da *DIO3* foram maiores nas amostras de CPT que apresentavam positividade para a mutação BRAfV600E quando comparado com aquelas positivas para o rearranjo RET/PTC1 ou mesmo negativas para ambas alterações genéticas (8 vs. 5.8 vs. 5.4 vezes; $p < 0,001$; respectivamente). Inibição específica de efetores da via da MAPK – MEK (U0126; 10-20 μ M) e p38 (SB203580; 10-20 μ M) – e do oncogene BRAf (PLX4032; 3 μ M), foi associada à diminuição na expressão de *DIO3* nas células K1 e TPC-1. Além disso, bloqueio da via Sonic Hedgehog (SHH) com ciclopamina (10 μ M) resultou em diminuição importante dos níveis de DIO3. Por último, o silenciamento gênico da *DIO3* através de siRNA resultou na redução da expressão de ciclina-D1 (proteína importante na regulação do ciclo celular) e pausa parcial na fase G1 do ciclo celular, sugerindo, assim, regulação de proliferação celular. **Conclusão:** A ativação das vias MAPK e SHH modulam os níveis de expressão da *DIO3* no CPT. O silenciamento da *DIO3* foi associado com diminuição na proliferação celular, sugerindo papel da D3 em crescimento e agressividade tumoral. Assim, a inibição dessas vias e consequente diminuição da desidase tipo 3 pode ser um potencial alvo terapêutico no carcinoma papilar de tireoide.