



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2014
<b>Local</b>	Porto Alegre
<b>Título</b>	Aumento da desidase tipo 3 no Carcinoma Papilar de Tireoide está associado a alterações na via MAPK e aumento da proliferação celular
<b>Autor</b>	HELENA CECIN ROHENKOHL
<b>Orientador</b>	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*<sup>V600E</sup>) 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 PLX4032-3µM) 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*<sup>V600E</sup> 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.