

EFEITO ADITIVO DOS POLIMORFISMOS DO PROTO-ONCOGENE RET NA SUSCETIBILIDADE PARA O CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE ESPORÁDICO E AGRESSIVIDADE TUMORAL

SILVANA CAVALCANTE MAIA; LUCIELI CEOLIN, MÍRIAM ROMITTI, CARLA VAZ FERREIRA, DÉBORA SIQUEIRA, ANA LUÍZA SILVA MAIA

Introdução: O Carcinoma Medular de Tireóide (CMT) é um tumor maligno raro com origem nas células C tireoidianas, representando 5-10% dos tumores dessa glândula. Pode se apresentar na forma esporádica (75%) ou hereditária (25%). O mecanismo molecular responsável pelo desenvolvimento do CMT esporádico não é conhecido. Estudos demonstram que polimorfismos no proto-oncogene *RET* podem predispor ou modificar o curso natural da doença. No entanto, os resultados são controversos. Objetivo: Investigar a influência do efeito aditivo dos polimorfismos do *RET* na apresentação clínica da doença em indivíduos com CMT esporádico. Materiais e métodos: Cento e três pacientes com CMT esporádico foram avaliados. As variantes G691S/S904S, L769L e S836S foram amplificadas por PCR e genotipadas por RFLP. O grupo controle foi composto por 105 indivíduos não afetados. Resultados e Conclusões: A frequência do alelo L769L foi maior nos pacientes CMT esporádico (32%vs21,2% P=0,03). Quando considerados em conjunto, a presença simultânea desses polimorfismos foi mais frequente em pacientes CMT (P=0,006). Assim, a presença de 2 ou 3 variantes pode aumentar de 2,3 a 16 (P<0.04) vezes o risco para desenvolvimento de CMT esporádico. Pacientes com múltiplos polimorfismos também apresentaram maior risco de desenvolvimento de metástases linfonodais (OR=4,50, P=0,03) e à distância (OR=8,25, P=0,04). Em conclusão, nossos dados indicam que a presença adicional de polimorfismos no *RET* é associada a maior risco de desenvolvimento de CMT esporádico. Adicionalmente, pacientes com CMT portadores de 2 ou 3 polimorfismos no *RET* apresentam maior risco de doença metastática, demonstrando assim a influência do efeito aditivo desses polimorfismos na apresentação clínica da doença.