



# O PAPEL DO PROTOONCOGENE *RET* NO FEOCROMOCITOMA HEREDITÁRIO E ESPORÁDICO



MAIA, SC; Siqueira, DR; Romitti, M; Ceolin, L; Ferreira, CV; Maia, AL.

SETOR TIREÓIDE, SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE,  
FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL,  
PORTO ALEGRE, BRASIL

## INTRODUÇÃO

O feocromocitoma (FEO) é um tumor originário das células cromafins da medula adrenal e pode ocorrer na forma esporádica ou associado a síndromes genéticas, como a neoplasia endócrina múltipla (NEM) [1]. Essa síndrome é caracterizada pela presença de hiperplasia e/ou neoplasia de uma ou mais glândulas endócrinas no mesmo indivíduo, sendo classificada em NEM 1 ou NEM 2 de acordo com os órgãos acometidos. O protooncogene *RET* é o gene de susceptibilidade para NEM 2. O feocromocitoma ocorre em cerca de 50% dos pacientes com NEM 2 [2]. Estudos sobre o significado do *RET* no FEO esporádico são limitados [3,4].

## OBJETIVO

Investigar o papel dos polimorfismos L769L, S836S e G691S/S904S do protooncogene *RET* no FEO associado a NEM 2 e das mutações somáticas do *RET* em pacientes com FEO esporádico no desenvolvimento desta neoplasia.

## MATERIAL E MÉTODOS

A amostra foi composta por 128 pacientes com NEM 2 (35 com FEO hereditário) e 12 pacientes com FEO esporádico. O DNA foi extraído de sangue periférico e/ou tecido embebido em parafina, os fragmentos foram amplificados por PCR e genotipados por RFLP.

## RESULTADOS

A idade média dos pacientes com FEO associado a NEM 2 foi de  $36,1 \pm 13,5$  anos e 60% dos pacientes eram do sexo feminino. O grupo de pacientes com FEO esporádico apresentou idade média de  $28,6 \pm 9,6$  anos e 83,3% da amostra foi composta por mulheres.

Tabela 1. Frequência dos polimorfismos do *RET* em pacientes com NEM 2 (n=128).

Polimorfismos	Distribuição Genotípica			Frequência Alélica (%)
	Wild-type	Heterozigotos	Homozigotos	
Éxon 13 L769L	69	50	9	26,6
Éxon 14 S836S <sup>1</sup>	106	20	0	7,9
Éxon 15 G691S/S904S <sup>2</sup>	83	38	3	17,9

Equilíbrio de Hardy-Weinberg  $P > 0,20$ ; <sup>1</sup>Dados disponíveis para 126 pacientes; <sup>2</sup>Dados válidos para 124 pacientes.

Tabela 2. Genótipo de pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 de acordo com a presença de feocromocitoma.

Mutações / Polimorfismos	Total (128)	Feo (35)	Sem Feo (93)	P
Mutação no códon 634 (%)	72,7	74,3	72,3	0,31
L769L (%) <sup>1</sup>	39	55,2	32,9	0,01
S836S (%) <sup>1</sup>	15,9	17,2	15,5	0,78
G691S/S904S (%) <sup>1</sup>	33,3	34,3	33	1,0

<sup>1</sup>Presença de polimorfismos do *RET*

Tabela 3. Avaliação de mutações somáticas no tumor de pacientes com feocromocitoma esporádico.

Mutações	Feo (12)
M918T (%) <sup>1</sup>	66,6
C634Y (%) <sup>1</sup>	33,3
C634R (%) <sup>1</sup>	8,3

<sup>1</sup>Presença de mutação somática no *RET*

## CONCLUSÃO

Estes dados sugerem que a variante genética L769L do *RET* pode estar associada a maior risco de desenvolvimento de feocromocitoma em pacientes com NEM 2. Além disso, observamos uma alta frequência da mutação somática M918T no tecido tumoral de pacientes com feocromocitoma esporádico.

### Referências:

1. Carman CT *et al.* Pheochromocytoma as an inherited abnormality. *N Engl J Med* 1960; 263:419-23.; 2. Maia AL *et al.* Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2. *ABEM* 2005; 5:725-734; 3. Van der Harst *et al.* Prognostic value of *RET* protooncogene point mutations in malignant and benign, sporadic pheochromocytomas. *Int J Cancer* 1998; 79:537-540; 4. Korpershoek E *et al.* Candidate gene mutation analysis in bilateral adrenal pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:453-462.

Contato autora: smaia@hcpa.ufrgs.br

Apoio financeiro: CAPES/CNPq/PIPE-HCPA