

## Regulação da expressão da iodotironina desiodase tipo 3 no carcinoma papilar de tireóide

**Introdução:** O hormônio tireoideano é conhecido por regular uma extensa gama de 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 desiodases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2), já a inativação do T4 e T3 é catalisada via ação da desiodases tipo 3 (D3). Estudos indicam um papel da expressão desiodases na patogênese de diversas neoplasias humanas. Estudo recente do nosso grupo, demonstrou uma indução na expressão da D3 no carcinoma papilar de tireoide (CPT), que esteve diretamente associado com o tamanho tumoral, presença de metástases e mutação BRAF<sup>V600E</sup>. A mutação no gene da BRAF<sup>V600E</sup> é a alteração genética mais comum no carcinoma papilar de tireóide, aparecendo em aproximadamente 40% dos casos. **Objetivo:** Avaliar as vias de sinalização envolvidas na regulação da D3 em linhagens celulares de CPT. **Material e métodos:** Serão utilizadas linhagens celulares de tireóide normal (PCCL3), de CPT com BRAF<sup>V600E</sup> (K1 e BCPAP) e rearranjo RET/PTC (TPC-1). A avaliação das vias MAPK, TGF- $\beta$  e Sonic Hedgehog será feita através da incubação com indutores e inibidores específicos e posterior avaliação protéica por Western Blotting. O efeito dos tratamentos sobre a expressão (RNAm) e atividade da D3 será avaliado através de PCR em tempo real e cromatografia descendente em colunas. **Resultados:** A adição de TGF $\beta$ 1 induziu de forma dose dependente a expressão e atividade da D3 ( $p < 0,001$ ). Adicionalmente, a incubação das células K1 com inibidor de MEK, demonstrou uma redução na fosforilação da via da MAPK e conseqüente redução no RNAm da D3, mesmo na presença do indutor TGF $\beta$  ( $p < 0,01$ ). Adicionalmente, o bloqueio da MAPK demonstrou ter efeito inibitório sobre a expressão do receptor beta II do TGF $\beta$ , sugerindo uma possível co-regulação dessas vias. **Conclusão:** A indução da D3 no CPT parece ocorrer principalmente via desregulação na sinalização das vias MAPK e TGF $\beta$ . Estudos adicionais serão realizados nos demais tipos celulares para avaliar o papel das vias TGF $\beta$  e Sonic hedgehog na regulação da D3.