



DESIODASE TIPO 3 COMO MARCADOR PROGNÓSTICO E ALVO TERAPÊUTICO NO CARCINOMA PAPILAR DE TIREÓIDE



Pinto Ribeiro RV, Romitti M, Ceolin L, Ferreira CV, Rohenkohl HC, Fuziwara CS, Kimura ET, Wajner SM, Maia AL

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

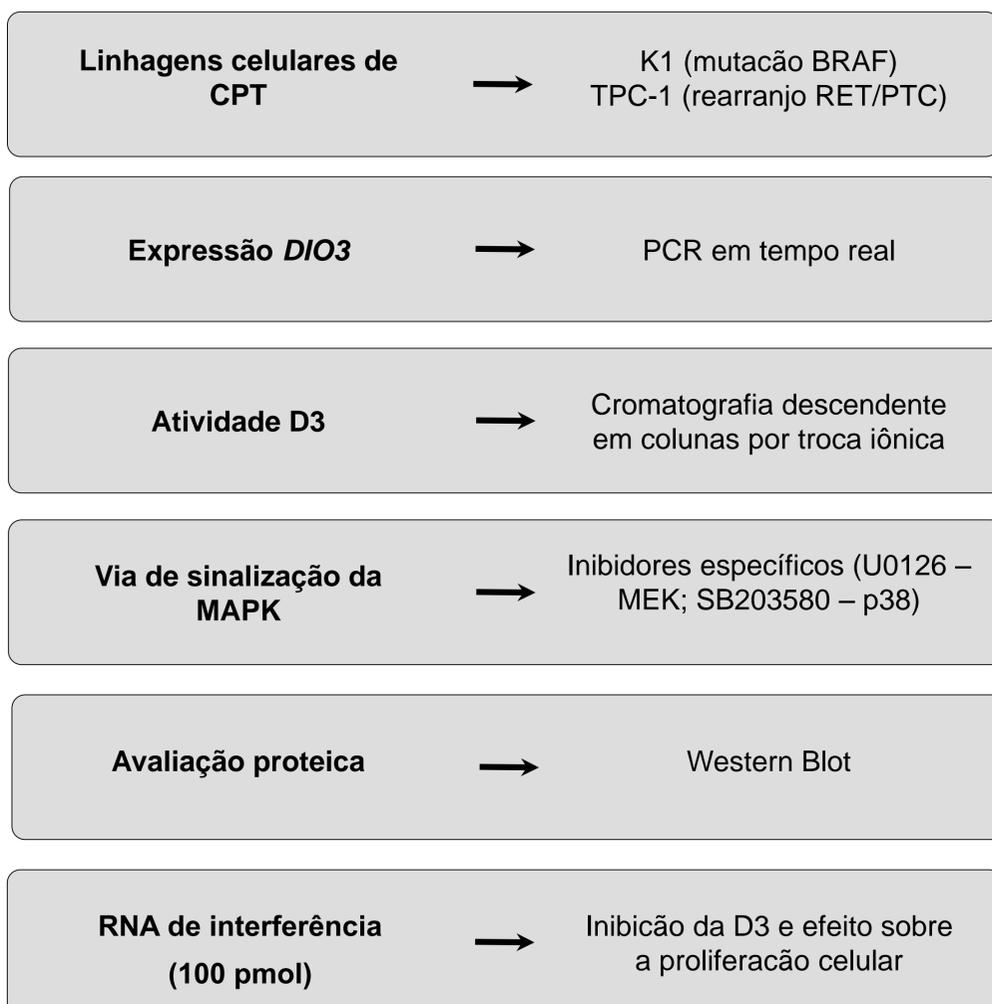
INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide constitui 1% das neoplasias malignas humanas e, no Brasil¹, é o 4º câncer mais frequente entre as mulheres². O carcinoma papilar de tireoide (CPT) representa aproximadamente 85% das neoplasias malignas da glândula³ e geralmente apresenta um desfecho favorável, com uma taxa de sobrevivência média de 90% em 10 anos. No entanto, cerca de 5-20% dos pacientes pode apresentar doença recorrente e 10%, metástases. 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 desiodase tipo 3 (DIO3, D3). Estudos indicam um papel da expressão das desiodases na patogênese de diversas neoplasias humanas, sendo que estudo recente do nosso grupo demonstrou uma indução na expressão da D3 no CPT, que esteve diretamente associado com o tamanho tumoral, presença de metástases e mutação BRAFV600E⁴.

OBJETIVO

Avaliar as vias de sinalização envolvidas na reativação da D3 em linhagens celulares de CPT

MATERIAIS E MÉTODOS



RESULTADOS

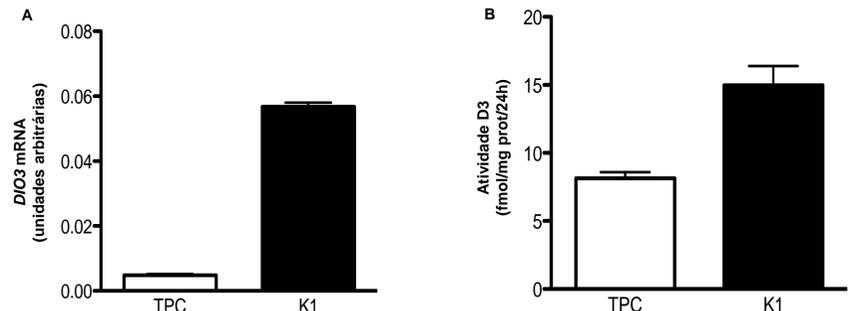


Figura 1: *DIO3* mRNA (A) e atividade da D3 (B) em células de CPT. Observou-se um aumento na atividade e no mRNA da D3 nas células K1 (mutação BRAF) e, em níveis menores, nas TPC-1 (rearranjo RET/PTC1).

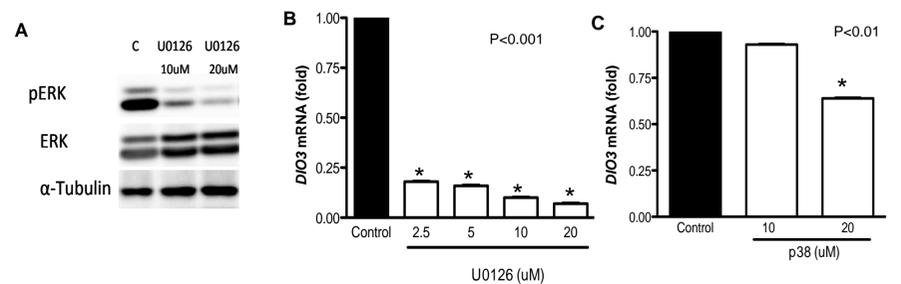


Figura 2: O inibidor do MEK (U0126) reduziu significativamente a fosforilação dos efetores da via MAPK (pERK e ERK) (A), resultando em uma diminuição dose-dependente da atividade da D3 e do *DIO3* mRNA (B). Além disso, a inibição com p38 também levou a uma redução dos níveis de *DIO3* mRNA (C).

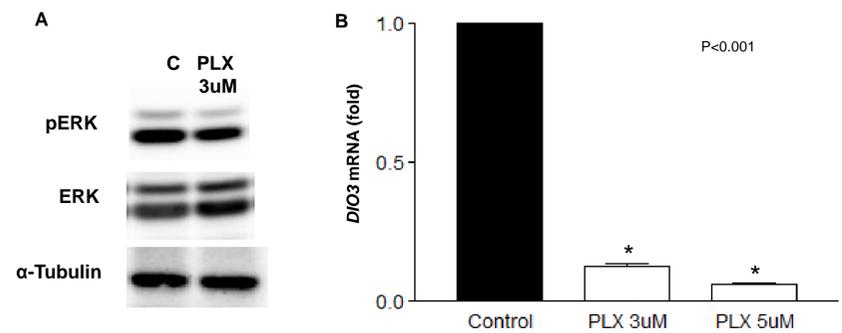


Figura 3: O tratamento com o inibidor específico de BRAF (PLX4032-5µM) em células K1 também demonstrou redução significativa da *DIO3* (~12fold; P<0.001) (B). Análises por western blotting demonstraram que a redução da fosforilação dos efetores da MAPK foi diretamente relacionada com a diminuição dos níveis da *DIO3* (A).

Além disso, observamos que a inibição da expressão da *DIO3* através de RNAi resultou na redução da proteína reguladora de ciclo celular, ciclina-D1. Esses dados corroboram com estudos prévios do nosso grupo onde a indução da D3 em amostras de CPT esteve associada com o tamanho tumoral e presença de metástases.

CONCLUSÃO

A indução da D3 no CPT ocorre principalmente via desregulação na sinalização da via MAPK devido a alterações genéticas específicas, como a mutação BRAFV600E e o rearranjo RET/PTC. Além disso, a indução na atividade da D3 pode estar diretamente associada à proliferação celular aumentada, o que pode estar relacionado com pior prognóstico. Dessa forma, a D3 parece ter um papel importante como marcador prognóstico e potencial alvo terapêutico no CPT.

Referências: ¹ Sherman SI 2003 Thyroid carcinoma. Lancet. 361:501-511

² INCA; www.inca.gov.br/estimativa/2012

³ Davies L, Welch HG 2006 Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 295:2164-2167.

⁴ Romitti M, et al. Increased type 3 deiodinase expression in papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2012 Sep;22(9):897-904. Epub 2012 Jul 23