

1236**INIBIÇÃO DA VIA DE SINALIZAÇÃO DA SONIC HEDGEHOG COMO POTENCIAL ALVO NO TRATAMENTO DO CARCINOMA PAPILAR DE TIREÓIDE METASTÁTICO**

Rafaela Vanin Pinto Ribeiro, Mírian Romitti, Lucieli Ceolin, Carla Vaz Ferreira, Helena Cecin Rohenkohl, Patrícia Lopes, Cesar Seigi Fuziwara, Simone Magagnin Wajner, Edna T. Kimura. Ana Luiza Silva Maia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Introdução: O hormônio tireoideano regula diversos 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 desidases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2); já a inativação do T4 e T3 é catalisada via ação da desidases tipo 3 (DIO3, D3). Estudos prévios demonstraram que indução da D3 está associada com agressividade tumoral e doença metastática. **Objetivo:** Avaliar as vias de sinalização envolvidas na reativação da D3 em linhagens celulares humanas de carcinoma papilar de tireoide (CPT). **Material e métodos:** Utilizamos linhagens celulares de CPT apresentando mutação em B-RAFV600E e rearranjo RET/PTC. A expressão (RNAm) e atividade da D3 foram avaliadas através de PCR em tempo real e cromatografia descendente em colunas. A via MAPK foi avaliada usando inibidores específicos (MEK; P38; B-RAF) e a avaliação proteica por western blotting. RNA de interferência (siRNA), contagem celular e citometria de fluxo foram utilizados para avaliar proliferação celular. **Resultados:** Aumento do RNAm e atividade da D3 foram detectados nas células K1 (B-RAFV600E) e, em níveis menores, nas TPC-1 (rearranjo RET/PTC1). A adição de inibidores de MEK (U0126), p38 (SB203580) ou específico do B-RAFV600E (PLX4032-5 μ M) resultou em diminuição significativa dos níveis de RNAm da DIO3 (\sim 5X;P<0.001, \sim 2X;P<0.01 e \sim 12X;P<0.001, respectivamente). A redução dos níveis da DIO3 foi paralela a diminuição da fosforilação dos efetores da MAPK. Estudos adicionais demonstram que a inibição de MAPK reduz a proteína GLI1, efetora da Sonic Hedgehog (SHH) classicamente associada a de diferenciação celular, sugerindo uma co-regulação entre essas vias. De modo interessante, a inibição da expressão da DIO3 através de siRNA resultou na redução do número total de células (K1:p=0.029;TPC-1:p=0.0002) e aumento do percentual de células na fase G1 do ciclo celular (p<0.005), sugerindo um efeito no controle da proliferação celular. **Conclusão:** Níveis elevados de D3 são secundários a ativação das vias MAPK e SHH. A inibição dessas vias e consequente redução da desidase tipo 3, pode ser um potencial alvo no tratamento do câncer papilar de tireoide avançado. Projeto aprovado pelo CEP HCPA. Palavra-chave: carcinoma papilar de tireoide; desidase tipo 3; via de sinalização MAPK. Projeto 08-439