

30094**DESIODASE TIPO 3 COMO MARCADOR PROGNÓSTICO E ALVO TERAPÊUTICO NO CARCINOMA PAPILAR DE TIREÓIDE**

Rafaela Vanin Pinto Ribeiro, Mírian Romitti, Lucieli Ceolin, Carla Vaz Ferreira, Helena Cecin Rohenkohl, Cesar Seidi Fuziwara, Edna Teruko Kimura, Simone Magagnin Wajner. **Orientadora:** Ana Luiza Silva Maia

Introdução: O câncer de tireoide constitui 1% das neoplasias malignas humanas e, no Brasil, é o 4º mais frequente entre mulheres. 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 desiodases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2), já a inativação do T4 e T3 é catalisada via ação da desiodases tipo 3 (DIO3, D3). Estudos demonstram que a D3 parece estar reativada em diversas neoplasias humanas. Estudos indicam um papel da expressão das desiodases na patogênese de diversas neoplasias humanas. **Objetivo:** Avaliar as vias de sinalização envolvidas na reativação da D3 em linhagens celulares de CPT. **Material e métodos:** Utilizamos linhagens celulares de CPT apresentando mutação em BRAF 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) e a avaliação protéica por western blotting. RNA de interferência foi utilizado para a inibição da D3 e efeito sobre a proliferação celular. **Resultados:** Aumento do RNAm e atividade da D3 foram detectados nas células K1 (BRAFFV600E) e, em níveis menores, nas TPC-1 (rearranjo RET/PTC1). Para avaliar o papel da MAPK sobre a indução da D3, células K1 e TPC-1 foram incubadas com os inibidores de MEK (U0126) e p38 (SB203580) resultando em uma diminuição dose-dependente do RNAm e da atividade da D3 (~5fold; P<0.001 e ~2fold; P<0.01, respectivamente). O tratamento com o inibidor específico de BRAF (PLX4032-5µM) em células K1 também demonstrou redução significativa da DIO3 (~12fold; P<0.001). Análises por western blotting demonstraram que a redução da fosforilação dos efetores da MAPK foi diretamente relacionada com a diminuição dos níveis da DIO3. Observamos também 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. Além disso, a indução na atividade da D3 pode estar diretamente associada à proliferação celular aumentada. Dessa forma, a D3 parece ter um papel importante como marcador prognóstico e potencial alvo terapêutico no CPT. Projeto GPPG 08-439