

P 1505**Avaliação dos potenciais mecanismos moleculares associados à variante genética S836S do proto-oncogene RET na patogênese do carcinoma medular de tireoide**

Lucieli Ceolin; Mirian Romitti; Débora Rodrigues Siqueira; Carla Vaz Ferreira; Jessica Oliboni Scapineli; Ana Luiza Maia - HCPA

Introdução: Polimorfismos (SNPs) do proto-oncogene RET têm sido implicados na patogênese e progressão do carcinoma medular da tireoide (CMT). Estudos descreveram associação do SNP S836S desse gene com risco de desenvolver ou modificar o curso clínico do CMT. No entanto, o mecanismo exato com que esse SNP exerce seu efeito ainda é pouco compreendido. Uma das hipóteses propostas é que outras variantes funcionais possam estar em desequilíbrio de ligação (DL) com o SNP S836S, sendo essas capazes de modular a expressão gênica. Em pacientes com doença de Hirschsprung, SNPs da região 3'UTR do RET foram associados com risco e/ou proteção para o desenvolvimento desta patologia. Objetivo: Avaliar se os efeitos do SNP S836S sobre patogênese do CMT podem ser explicados pela presença de DL desta variante com SNPs da região 3'UTR do RET. Verificar possível influência desses SNPs na estabilidade estrutural do mRNA do gene RET e correlacionar com as características clínicas da doença. Métodos: O DNA dos 152 pacientes com CMT esporádico foi extraído a partir de sangue periférico e os SNPs S836S e 3'UTR (rs76759170 e rs3026785) foram genotipados por ensaios TaqMan. Os haplótipos foram inferidos com o auxílio do programa Phase 2.1. A estabilidade do mRNA do gene RET foi avaliada pelo software Vienna Package 2.0. Resultados: A idade média ao diagnóstico de CMT foi de 48,5±15,5 anos e 57,9% eram do sexo feminino. As frequências alélicas dos SNPs foram: S836S, 5,6%; rs76759170, 5,6%; rs3026785, 6,2%. Observamos forte DL entre as variantes S836S e 3'UTR ($|D'|=-1, r^2=1$ and $|D'|=-1, r^2=0,967$). Pacientes com os SNPs S836S\3'UTR apresentaram maior frequência de metástases locais e à distância ($P=0,013$ e $P<0,001$, respectivamente). De forma interessante, observamos que os SNPs 3'UTR podem afetar a estrutura e a flexibilidade do mRNA do RET, o que sugere um envolvimento funcional dessas variantes sobre a estrutura secundária do mRNA. Além disso, os SNPs S836S e 3'UTR foram associados ao desenvolvimento de doença metastática em idade mais jovem nos pacientes com CMT. Conclusão: O SNP S836S está em desequilíbrio de ligação com SNPs localizadas na região 3'UTR do RET. A sequência de mRNA portadora dessas variantes apresenta maior estabilidade estrutural e termodinâmica quando comparado a sequência selvagem, sugerindo que essas variantes podem influenciar a estabilidade dos transcritos do gene. Unitermos: Câncer medular de tireoide; Polimorfismos de RET