

Vol. 60 • Supplement 01 – April 2016

ARCHIVES OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM SUPPLEMENT

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM



XVII Encontro
Brasileiro
de Tireoide

21 a 23 de abril 2016

Wish Serrano Resort e SPA
Gramado - RS

OR.09 PADRÃO DE METILAÇÃO DO DNA EM INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE TIREOIDELucieli Ceolin¹, Carla Vaz Ferreira¹, Shana de Souto Weber¹, Ana Luiza Maia¹¹ Grupo de Pesquisa e Assistência em Tireoide, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Introdução: Alterações no padrão de metilação do DNA podem contribuir tanto para o silenciamento de genes supressores tumorais como para ativação de oncogenes, comprometendo, assim, a expressão gênica e levando ao desenvolvimento do câncer. De forma interessante, o processo de metilação do DNA pode também estar envolvido com resistência a inibidores de receptores tirosina quinase (TKI), alterando a eficácia da droga e reduzindo a resposta ao tratamento. Acredita-se que o acúmulo de alterações epigenéticas contribui para o processo de tumorigênese e desdiferenciação em tumores tireoidianos, mas os efeitos dessas alterações no câncer de tireoide ainda não estão bem definidos. **Objetivo:** Avaliar o padrão de metilação global do DNA de indivíduos com câncer de tireoide. **Métodos:** O DNA total foi extraído a partir de sangue periférico de indivíduos com carcinoma medular de tireoide (CMT) ou carcinoma papilar de tireoide (CPT), e o padrão de metilação foi aferido com o auxílio do *kit Imprint Methylated DNA Quantification* (Sigma-Aldrich). **Resultados:** Foram avaliadas 14 amostras provenientes de pacientes com CMT e 8 de pacientes com PTC. Nos indivíduos com CMT, a idade mediana foi de 45 (12-52) anos, 64,3% eram mulheres e 7 casos eram esporádicos. A mediana dos níveis de calcitonina ao diagnóstico foi de 4389,0 (1005,0-24260,0), 28,6% dos pacientes apresentavam metástases locais e 12,5% metástases a distância. Nos pacientes com CPT, a idade mediana foi de 44,5 (26-60) anos, a frequência de mulheres foi de 62,5%, e 37,5% dos pacientes apresentaram metástases locais. O percentual de metilação global diferiu de acordo com o subtipo tumoral. Pacientes com CMT apresentaram maior nível de metilação no DNA quando comparadas aos indivíduos com CPT (41,7% ± 22,0 vs. 14,8% ± 7,4; P = 0,004, respectivamente). De forma interessante, entre os pacientes com CMT, os indivíduos portadores da forma esporádica da doença apresentaram nível de metilação maior quando comparados aos com a forma hereditária (55,4% ± 17 vs. 28% ± 17; P = 0,025, respectivamente). Não foi observada nenhuma associação entre os níveis de metilação global e características clínicas oncológicas da doença. **Conclusão:** Com base no fato de que alterações epigenéticas são potencialmente reversíveis, a importância dos estudos epigenéticos não reside apenas no melhor entendimento da fisiopatologia do câncer, mas na identificação de potenciais marcadores tumorais e desenvolvimento de terapias alvo-dirigidas.

OR.10 ANÁLISE GLOBAL DA EXPRESSÃO DE MICRO-RNAS REVELA A INFLUÊNCIA DA VIA DE SINALIZAÇÃO NOTCH NO BÓCIO FARMACOLÓGICODébora Guimarães Nadale de Souza¹, Thiago Maciel dos Santos de Oliveira¹, Cesar Seigi Fuziwara¹, Edna Teruko Kimura¹¹ Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP)

Introdução: O bócio consiste no aumento da glândula tireoide, frequentemente encontrado na população. O aumento dos níveis de TSH é o principal estímulo proliferativo às células foliculares tireoidianas, podendo induzir o bócio, assim como a participação de outras vias de sinalização exercem importante papel na proliferação. Nesse contexto, os micro-RNAs (miRNAs) constituem uma classe de potentes moduladores de vias de sinalização ao bloquearem a tradução de mRNAs-alvo. Observou-se recentemente que o aumento da concentração do TSH altera a expressão dos miRNAs. No presente estudo avaliaremos a expressão global dos miRNAs e os alvos potenciais dos miRNAs diferencialmente expressos em modelo animal de bócio farmacológico. **Materiais e métodos:** O bócio farmacológico foi induzido por meio do tratamento com metimazol (2-mercapto-1-methylimidazole, MMI), sendo administrado a 0,05% na água de beber *ad libitum* de ratos Wistar fêmea (n = 12) com cerca de 3 meses de idade, por cinco dias (grupo MMI, n = 6). O grupo controle (CTR, n = 6) não foi tratado com MMI. A expressão global dos miRNAs foi avaliada por meio do PCR-Array (v. 19, Rat miRNome miRNA PCR Array, QIAGEN) e os alvos dos miRNAs diferencialmente expressos foram analisados *in silico* pelo programa TargetScan. A expressão da via de sinalização Notch foi avaliada por IHQ (método imunoenzimático indireto de três etapas), e a positividade da reação foi analisada por microscopia de luz como coloração marrom e classificada conforme sua intensidade como (0) ausente, (+) fraca, (++) média e (+++) alta. **Resultados:** A análise do PCR-Array que contém 653 miRNAs do genoma de rato mostrou 84 miRNAs diferencialmente expressos, dos quais 18 estavam hipoexpressos e 66 estavam hiperexpressos no bócio. A busca *in silico* por alvos dos miRNAs modulados mostrou um enriquecimento de componentes da via Notch, como o mRNA de Notch1 e Numb. Notch1 é o receptor da via de sinalização que promove a proliferação celular, e alvo potencial dos miRNAs hipoexpressos miR-34c-3p e miR-30c-1-3p, cuja expressão foi 7,0 vezes e 2,4 vezes menor no bócio, respectivamente, em comparação com o controle. Além disso, miR-146b-5p, cuja expressão foi 2,09 vezes maior em comparação ao controle, apresenta como alvo Numb, um repressor da via de Notch. A análise da expressão proteica de Notch1 por IHQ mostra forte imunomarcagem (+++) de Notch1 no bócio farmacológico, indicando a participação na proliferação celular. **Conclusão:** Neste estudo mostramos a participação de uma nova via de sinalização no bócio induzido por TSH, a via de sinalização Notch, cuja ativação é potencializada pela perda de expressão de miR-34c-3p e miR-30c-1-3p, e pelo aumento de miR146b-5p. **Apoio financeiro:** CNPq, Fapesp e NAPmiR.