



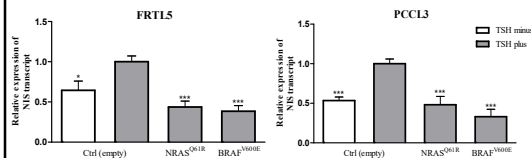
## MODULAÇÃO COMBINADA DAS VIAS DE SINALIZAÇÃO RAC1 E MAPK PARA POTENCIAR A CAPTAÇÃO DE IODO RADIOACTIVO

M. Faria<sup>1,2,4</sup>, R. Domingues<sup>1,2</sup>, M.J. Bugalho<sup>1,5</sup>, P. Matos<sup>4,3</sup>, A.L. Silva<sup>1,2</sup>

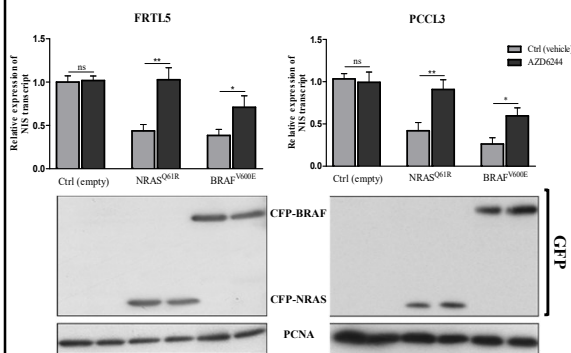
1 Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte-Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal; 2 ISAMB- Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; 3 BioISI - Biosystems and Integrative Sciences Institute, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Portugal; 4 Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal; 5 Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

O importador de Sódio e Iodo (NIS) é responsável pela captação de iodo pelas células foliculares da tireoide. A retenção da expressão funcional de NIS na maioria dos tumores bem diferenciados da tireoide permite o uso de iodo radioativo (RAI) como terapêutica sistêmica para doença metastática. No entanto, uma percentagem de doentes com formas avançadas de carcinoma da tireoide perde a capacidade de resposta a esta terapia, sendo as alternativas disponíveis terapêuticas crônicas, dispendiosas e associadas a efeitos adversos importantes. A principal razão para esta reduzida captação de iodo é a deficiente expressão funcional de NIS, tendo esta sido associada à atividade de várias vias de sinalização pró-tumorigénicas. A sobreativação da via MAPK está implicada na tumorigénese da tireoide, assim como na regulação negativa de NIS. Assim, várias estratégias têm sido desenvolvidas no sentido de inibir a via MAPK com o objetivo de aumentar a captação de iodo em tumores refratários. A relevância deste tipo de estratégia foi anteriormente documentada num ensaio clínico que demonstrou um ganho significativo de incorporação de iodo num subgrupo de pacientes com neoplasia tireoideia refratária ao iodo radioativo, após o tratamento com selumetinib (AZD6244), um inibidor de MEK 1/2. No entanto, a recuperação da expressão de NIS, utilizando inibidores desta via, nem sempre foi suficiente para viabilizar a terapia com RAI, tornando-se clinicamente relevante a identificação de alvos adicionais envolvidos na regulação positiva do NIS. Assim, este estudo pretende avaliar se a recuperação da expressão de NIS induzida pela inibição da via MAPK pode ser otimizada aumentando a atividade da GTPase RAC1, um potenciador da expressão de NIS em sistemas celulares da tireoide.

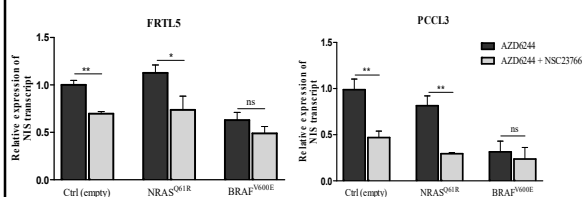
A sobreexpressão de NRAS-Q61R e BRAF-V600E induziu um decréscimo nos níveis transcricionais de NIS



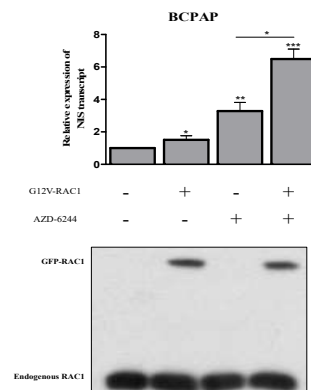
O tratamento com Selumetinib reverteu a redução dos níveis de NIS induzida pela sobreexpressão dos mutantes ativadores da via MAPK



O impacto positivo do tratamento com Selumetinib foi bloqueado parcialmente pela inibição da sinalização de RAC1



O efeito potenciador do Selumetinib na expressão de NIS foi notoriamente potenciado pela presença de RAC1 ativo.



Em modelos celulares de tireoide normal, o efeito positivo do tratamento com selumetinib nos níveis transcricionais de NIS foi bloqueado parcialmente pela inibição da sinalização de RAC1, atestando a atividade potenciadora de RAC1 na expressão deste importador. No modelo celular de carcinoma papilar (BCPAP), o tratamento com Selumetinib induziu igualmente um aumento da expressão de NIS, que foi potenciado pela presença de RAC1 ativo.

Estes resultados sugerem que a estimulação da atividade de RAC1 pode potenciar o efeito positivo da inibição da via MAPK com vista ao aumento da expressão de NIS.