



AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE INIBIDORES TIROSINO-QUINASE NO METABOLISMO PERIFÉRICO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS



Túlio Serrano e Simone Magagnin Wajner¹

¹ Thyroid Section, Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

INTRODUÇÃO

Os inibidores tirosino-quinase (TKIs) são drogas antineoplásicas utilizadas no tratamento de carcinoma medular de tireoide metastático. Eles competem pelo sítio do ATP na parte catalítica de algumas tirosino-quinases oncogênicas, impedindo a fosforilação e transdução de sinais que levam ao crescimento celular desregulado e ao surgimento de neoplasias. No entanto, a utilização dessas drogas cursa com eventos adversos, entre eles, o hipotireoidismo ou o aumento significativo dos níveis de reposição de levotiroxina. As desidases são selenoenzimas que controlam os níveis periféricos de hormônio tireoideano: Desidases tipo I e II (D1 e D2) catalisam a desidatação do T4, promovendo a formação do hormônio ativo T3. A desidase tipo 3 (D3) inativa T4 e T3. Estudos recentes têm sugerido que a utilização dos TKIs possa promover um aumento na atividade enzimática e nos níveis de mRNA da D3 e, portanto, uma aceleração na inativação dos hormônios tireoideanos.

OBJETIVOS

Avaliar o efeito dos TKIs na expressão da D2 e D3, bem como a via de sinalização implicada nessas alterações.

MÉTODOS

Células da linhagem TT (Carcinoma Medular de Tireoide humano) foram incubadas com 1 μ M ou 3 μ M dos TKIs Sunitinib ou Vandetanib, por 12 dias. A expressão da D3 foi avaliada em 3, 6, 9 e 12 dias através da atividade enzimática, por cromatografia de troca iônica e western blot

RESULTADOS

Foi observado um aumento significativo na atividade da D3 após 6 e 12 dias com 3 μ M de Sunitinib (~1,48x, P=0,004 e ~20x, P<0,001, respectivamente). Resultados similares foram observados com Vandetanib (3 μ M) depois de 6 e 12 dias de incubação (P<0.0001). A indução do aumento da expressão da D3 esteve inversamente associada com a expressão da D2. Observou-se uma redução de ~70% na expressão da D2 após 12 dias de tratamento com 3 μ M de Sunitinib e de ~30% após 12 dias de tratamento com 3 μ M de Vandetanib. De forma interessante, observou-se a ativação da via de sinalização Sonic Hedgehog em 6 e 12 dias de incubação com ambas drogas, não observada nos controles.

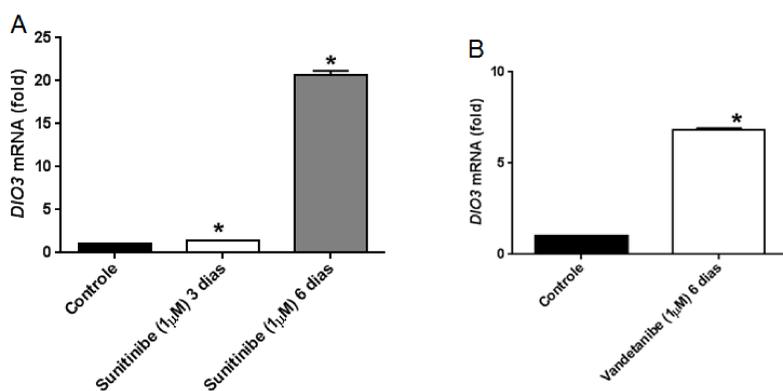


Figura 1: Valores do mRNA da D3 na presença de sunitinibe (A) ou vandetanibe (B)

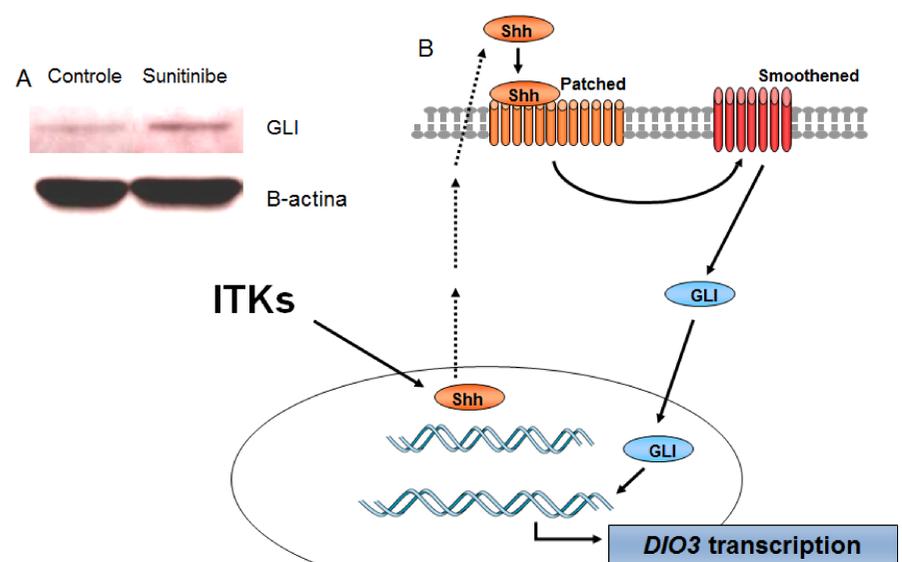


Figura 2: Figura de western blot demonstrando o provável mecanismo de reativação da D3 (A). Figura esquemática demonstrando o mecanismo de reativação da D3.

CONCLUSÃO

Com base nestes resultados demonstramos que o uso de Sunitinib e Vandetanib induz a expressão da D3 e, concomitantemente, diminui a expressão da D2. Esses achados sugerem um mecanismo de aceleração da inativação dos hormônios tireoideanos (D3), bem como de diminuição na ativação de T4 para T3 (D2).