

Análise do perfil de expressão dos genes *TTF-1* e *FOXE1* e sua influência no risco e prognóstico de pacientes com nódulos tireoidianos.

Breno Meneguizzi Alves Ferreira (IC), Fernando Assis Batista (PG), Dra. Laura Ward (PQ).

Resumo

Nota-se uma crescente aparição de nódulos tireoidianos benignos e malignos, o que leva a busca de novos marcadores moleculares de diagnóstico e prognóstico. O estado diferenciado da glândula tireoide depende de fatores de transcrição tireoide-específicos, dentre eles *TTF-1* e *FOXE1* em tecidos tireoidianos tumorais benignos e malignos. Os níveis de expressão destes genes estão relacionados com o grau de diferenciação dos tecidos em tumores de tireoide. Foi analisada a expressão destes genes por PCR em tempo real de 100 pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireoide e outros 100 pacientes portadores de nódulos benignos. Os dados obtidos foram relacionados com dados clínicos e de evolução dos pacientes. Não Houve diferença de expressão significativa de *TTF-1* entre tumores benignos e malignos, enquanto que de *FOXE1* foi maior em nódulos benignos. Contudo, a expressão destes genes foi insuficiente para usá-los como marcadores de prognóstico por não terem associação com progressão tumoral.

Palavras Chave: Neoplasias de Tireoide, Fatores de Transcrição, Marcadores Biológicos.

Introdução

O câncer de tireoide representa, atualmente, cerca de 2% de todas as neoplasias humanas e, nas últimas décadas, sua incidência tem aumentado de forma contínua. O prognóstico de pacientes com carcinoma de tireoide (CT), em geral, é bom.

Os fatores de transcrição são proteínas controladoras dos primeiros passos da expressão gênica, atuando na modulação de complexas vias de crescimento e diferenciação celular.

Na tireoide, *TTF-1* e *FOXE1* controlam, de forma dicotômica, a expressão da tireoglobulina (*Tg*), tiroperoxidase (*TPO*), receptor de TSH (*TSHR*) e co-transportador de sódio-iodeto (*NIS*), sendo encontrados em CT^{1,2}

Esse projeto tem por objetivo analisar a expressão desses genes através da quantificação de RNAm em tecidos tumorais benignos e malignos da tireoide e verificar se os dados da expressão obtidos se correlacionam com características clinicopatológicas dos tumores estudados.

Resultados e Discussão

A expressão gênica de *TTF-1* e *FOXE1*, foi detectada em todas as amostras de lesões tireoidianas benignas. Entre as amostras de CT, a expressão de *FOXE1*, foi detectada em todas as amostras. Entretanto não houve detecção de RNAm de *TTF-1* em amostras de Carcinoma Anaplásico de Tireoide.

Os valores de expressão de *TTF-1* foram similares entre tumores benignos (média 0,4628 ± 0,2922 UA) e malignos (média 0,4701 ± 0,3198

UA; $p=0,7056$) sem associação entre os carcinomas malignos e os adenomas.

Os valores de expressão de *FOXE1* foram maiores em lesões benignas do que em lesões malignas (Mann-Whitney, $p<0,0001$). *FOXE1* foi capaz de diferenciar nódulos tireoidianos benignos e malignos com 75,9% de acurácia quando utilizamos $\leq 0,286$ UA como *cutoff*. Dessa forma, valores inferiores a 0,286 UA identificariam malignidade com 75,8% de sensibilidade, 76,1% de especificidade, 75,8% de valor preditivo positivo (VPP), 76,1% de valor preditivo negativo (VPN) e 75,9% de acurácia

Conclusões

Nossa investigação de um grande número de casos demonstrou que a expressão do gene *FOXE1* é perdida durante o processo de desdiferenciação tireoidiana, diferente de *TTF-1*. Isso mostra possível utilidade do *FOXE1* na identificação de malignidade e de diferenciação de lesões de padrão folicular. Apesar disso, os níveis de expressão dos genes não se associaram a características de progressão tumoral, não sendo úteis como marcadores de prognóstico;

Agradecimentos

CNPQ, PIBIC-UNICAMP.

¹ Ngan ES, Lang BH, Liu T, Shum CK, So MT, Lau DK, et al. A germline mutation (A339V) in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) in patients with multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2009;101(3):162-75.

² Dathan N, Parlato R, Rosica A, De Felice M, Di Lauro R.

Distribution of the titf2/foxe1 gene product is consistent with an important role in the development of foregut endoderm, palate, and hair. Dev Dyn. 2002;224(4):450-6.