

Título: ESTUDIO DE LA PREVALENCIA Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE MUTACIONES EN EL RECEPTOR DE TSH Y SUBUNIDAD ALFA DE LA PROTEÍNA GS EN BOCIOS MULTINODULARES TÓXICOS Y ADENOMAS TÓXICOS EN GALICIA

Nombre: Palos Paz, Fernando Alberto

Universidad: Universidad de Santiago de Compostela

Departamento: Medicina

Fecha de lectura: 19/01/2009

Programa de doctorado: Ciencias forenses y patología

Dirección:

> **Director:** Joaquín Lado Abeal

Tribunal:

> **presidente:** José Cabezas Cerrato

> **secretario:** David Araujo Vilar

> **vocal:** alberto Leiva Hidalgo

> **vocal:** JOSE MANUEL CAMESELLE TEIJEIRO

> **vocal:** ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO

Descriptor:

> GENETICA DE POBLACIONES

> GENETICA CLINICA

> ENDOCRINOLOGIA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: BIBLIOTECA XERAL DA USC

Resumen: El adenoma tóxico (AT) es causa frecuente de hipertiroidismo. La causa se ha atribuido a mutaciones en el Gen del receptor de TSH (TSHR), y con menor frecuencia en el gen de la Subunidad Alfa de la Proteína G de membrana estimuladora de la Adenilato-ciclase (GNAS). Sin embargo, las causas genéticas del AT permanecen sin identificar en un pequeño porcentaje de los casos. El presente trabajo describe el primer estudio de investigación de mutaciones en el TSHR, GNAS, Gen de la Subunidad reguladora de la Proteína Kinasa tipo I alfa AMPc-dependiente (PRKAR1A), y en los genes RAS, en una larga serie de AT procedentes de la Comunidad Autónoma de Galicia, una región Yodo-deficiente en el noroeste de España.

MATERIAL Y METODOS.

85 AT se obtuvieron en quirófano por cirugía, procedentes de 77 pacientes hipertiroides diagnosticados por Bocio Nodular Tóxico no-autoinmune. Tras la extracción de ADN, todas las regiones codificantes de los genes TSHR, GNAS y PRKAR1A, y los exones 2 y 3 de los genes HRAS, KRAS y NRAS fueron amplificadas y

secuenciados. Las mutaciones no descritas fueron clonadas en vectores de expresión, y su actividad constitutiva basal fue determinada en células COS-7 mediante un ensayo lucifera, utilizando un gen reportero con un elemento de respuesta al AMPc. Las células fueron transfectadas con plásmido Wild-Type y con los Mutantes.

RESULTADOS.

Se encontraron mutaciones en el TSHR en 52 muestras (61,2%), y en GNAS en 4 muestras (4,71%). No se encontraron mutaciones en los genes PRKAR1A y RAS. Se encontraron 3 mutaciones no descritas con anterioridad: A623F y I635V en el TSHR, y L203P en el gen GNAS.

Todos los mutantes mostraron una elevada actividad constitutiva, comparados con el Wild-Type.

En el 10% de las piezas quirúrgicas de los pacientes intervenidos por bocio tóxico no autoinmune se encontró de forma incidental un carcinoma papilar.

CONCLUSIONES.

Los AT en pacientes hipertiroideos de la población de Galicia, región Yodo-deficiente del noroeste de España, son en un porcentaje elevado portadores de mutaciones activadoras de la vía del AMPc en el TSHR y en menor proporción en GNAS. Sin embargo, existe un porcentaje de muestras (34%) donde la causa del AT permanece indeterminada.

En el 10% de las piezas quirúrgicas de los pacientes intervenidos por bocio tóxico no autoinmune se encontró de forma incidental un carcinoma papilar.

Este hallazgo indica que la presencia de hipertiroidismo clínico o subclínico en pacientes con bocio nodular en una región bociógena no debe ser utilizado como criterio de benignidad.