

# REVISTA TÓPICOS

---

## IMPACTOS DAS ALTERAÇÕES DO PRO- ONCOGENE RET NO CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE

DOI: 10.5281/zenodo.10360501

Julia Cristina Onça Prado<sup>1</sup>

Wânia de Oliveira Vianna<sup>2</sup>

Larissa Teodoro Rabi<sup>3</sup>

### RESUMO

O carcinoma papilar emerge como a manifestação mais prevalente do câncer de tireoide, caracterizado por um desenvolvimento predominantemente indolente na maioria dos casos, mas suscetível à disseminação e invasão de órgãos adjacentes. Em contrapartida, o Carcinoma de Tireoide Medular (CTM) figura como uma entidade notável de raridade, apresentando-se sob duas categorias distintas: hereditária e esporádica. O objetivo principal desse trabalho foi avaliar a influência das alterações do proto-oncogene RET no contexto de CMT. Trata-se de uma revisão da literatura na qual foram coletados artigos científicos do Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde, publicados nos últimos 10 anos. As principais alterações manifestam-se como mutações de ativação dominante nesse gene, cuja função primordial é codificar uma tirosina quinase receptora. Esta, por sua vez, desempenha um papel crucial na instigação e avanço do câncer medular da tireoide. As mutações no gene RET evidenciam receptores de membrana de tirosina quinase, estabelecendo

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

ligações multifacetadas com neutrófilos e permitindo a adaptação a proteínas de sinalização ao se vincular à tirosina intracelular RET.

**Palavras-chave:** Câncer, Mutação e Tireoide.

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide consiste em uma neoplasia maligna da glândula tireoide. [1] Sua incidência é cerca de 3 vezes maior em mulheres do que em homens, estima-se que esteja relacionado a fatores hormonais. [1,2] Seu crescimento, normalmente, é lento e assintomático e, por esse motivo, é considerado um câncer indolente por diversos pesquisadores. [3,4]

Em estágios mais avançados, observa-se edema na região cervical, dores musculares, alterações nas cordas vocais e até mesmo dificuldade ou desaparecimento da fala. [5] Além disso, o aparecimento dos nódulos tireoidianos, dependendo de seu tamanho, pode ocasionar dificuldades de deglutição e problemas respiratórios. [5,6]

Os carcinomas localizados na glândula da tireoide são classificados em três principais tipos: Carcinoma Papilífero da Tireoide (CPT), Carcinomas Folicular da Tireoide (CFT) e Carcinoma Medular de Tireoide (CMT). O CPT possui crescimento lento e desenvolve-se nas células papilíferas da tireoide. O CFT ocorre nas células foliculares da tireoide e, normalmente, possui dificuldade de disseminação para os gânglios linfáticos.

# REVISTA TÓPICOS

---

Por fim, o CMT pode desenvolver-se de forma hereditária ou esporádica. [6] Sabe-se que o CMT hereditário possui íntima correlação com mutações no gene *RET* e, também, podem estar relacionados a neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2 com alterações em *MEN2A* e *MEN2B*, ligados a transmissão autossômica dominante do gene. [7,8] Os pacientes portadores de alterações no gene *RET* que pertence a mesma família podem apresentar a heterogeneidade clínica. [8-10]

O proto-oncogene *RET* além de ter uma participação importante nas formas hereditárias do CMT, também tem sido implicado na patogênese dos tumores esporádicos. [10] O gene *RET* codifica um receptor da membrana da tirosina quinase que possui como função a sinalização intracelular. [10]

Surgindo a partir de rearranjos cromossômicos, os quais induzem à ativação constitutiva da *RET* quinase, os CMT frequentemente resultam de fusões genéticas, destacando-se as fusões *KIF5B* e *CCDC6* como as mais comuns. [10,11] Esses rearranjos desencadeiam a produção de proteínas com funções específicas, propiciando a ativação independente dos ligantes do *RET*, cuja ligação não apenas fomenta o crescimento, mas também impulsiona a proliferação e, notavelmente, a sobrevivência das células cancerígenas. [11]

O CMT oriundo de mutações no proto-oncogene *RET* provém das células parafoliculares, responsáveis pela produção de calcitonina e desempenhando atividades bioquímicas significativas no contexto do CMT. [12] As mutações patogênicas da linha germinativa do oncogene *RET* são

# REVISTA TÓPICOS

---

prontamente identificadas na síndrome *MEN2*, onde tais mutações se manifestam exclusivamente no tumor. Essa observação estende-se a uma ampla variedade de casos esporádicos de CMT, delineando uma heterogeneidade notável nas ocorrências dessas mutações. [12-14]

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi identificar as principais correlações entre mutações no proto-oncogene *RET* e o aparecimento de CMT.

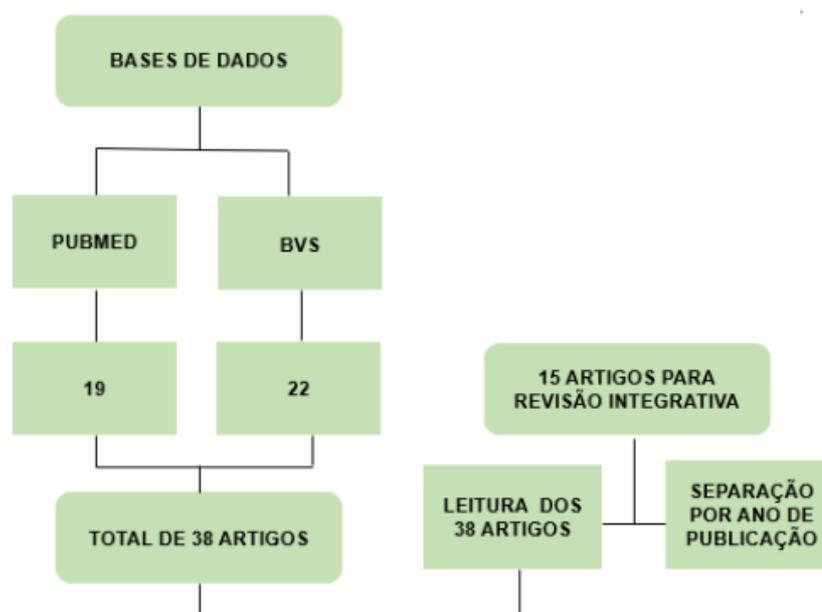
## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura na qual foram coletados artigos científicos publicados nos últimos 10 anos. Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis no Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com data de publicação entre 2014 e 2023, disponíveis em inglês, português ou espanhol.

A seleção dos artigos consistiu na análise do título e resumo, seguida pela leitura completa do artigo. O Fluxograma 1 demonstra a estratégia utilizada.

# REVISTA TÓPICOS

---



**Figura 1.** Fluxograma do Processo de Seleção dos Artigos da Revisão Integrativa

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram selecionados 15 artigos para compor a revisão da literatura (Tabela 1). O proto-oncogene *RET*, responsável pela codificação de receptores de tirosina quinase, desempenha um papel crucial em diversas manifestações de carcinomas em seres humanos, abrangendo principalmente o CMT hereditário [14]. Ao analisar as pesquisas apresentadas, torna-se evidente o impacto das alterações provocadas pelo proto-oncogene *RET* nos CMTs, principalmente devido a ativação dominante e codificação de tirosina quinase receptora. [13- 14] Além disso, sabe-se que diversas alterações no gene *RET* podem desempenhar um papel facilitador nos tratamentos

# REVISTA TÓPICOS

direcionados aos pacientes diagnosticados com CMT, auxiliando na melhora do prognóstico do paciente. [14-15]

Tabela 1. Aspectos dos estudos revisados

Autores	Ano do Estudo	Dados do estudo	Metodologia	Conclusões
Takahashi et al.[8]	2022	Estudos clínicos	Identificar fatores como fatores genéticos envolvidos em doenças complexas.	O Proto -Oncogene RET é causador de várias doenças e suas mutações ativadoras são responsáveis pelo desenvolvimento do câncer hereditário.
Orois et al.[9]	2021	Estudo em vitro, com amostras biológicas de sangue e tecidos tumorais de 45 famílias.	Análises de ligações nas fitas de DNA.	É uma doença heterogênea sem causa genética estabelecida, exceto para casos hereditários.
Luzón-Toro et al.[11]	2021	Estudo em vitro, com 31 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica, 21 pacientes com MEN2 e 10 pacientes sMTC.	Análises de expressão de lncRNAs.	Deteção de alguns lncRNAs desregulados em pacientes com sMTC como novos biomarcadores em carcinoma medular de tireoide.
Marotta et al.[12]	2021	Estudos na literatura com banco de dados do PubMed no período no ano de 2021.	Estudos realizados nos em base da segurança e eficácia do tratamento com MKI de RR-DTC em pacientes acima de 18 anos.	O câncer de tireoide maligno é um dos mais comuns do sistema endócrino é o mais comum em mulheres.
Takahashi et al.[3]	2020	Estudo clínico com 1.662 amostras de pacientes	Análises todos os dados coletados das amostras para identificar as mutações somáticas Ret.	Ações do gene Proto-oncogene RET em desenvolvimento do Câncer.
Subbiah et al.[4]	2020	Estudo em vivo com 48 pacientes	Estudo clínico com 48 pacientes com tumores sólidos já avançados, sendo avaliados em duas fases do projeto sendo a primeira para avaliar a segurança e tolerabilidade e eficácia de uma substância e na fase 2 avaliando os pacientes já com 400mg da substância por dia.	O câncer dependente de RET oferece uma série de oportunidades de pesquisas para o controle do crescimento de células antitumorais.
Capeczone et al.[7]	2020	Estudos clínicos	Estudos baseados em históricos familiares de parentes de primeiro grau.	O carcinoma familiar não medular da tireoide contém muitos aspectos que não foram identificados quando sua definição é rara e demonstra uma agressividade em comparação com a forma esporádica.
Bim et al.[1]	2019	Estudo em vivo em média de 33 participantes	Testes através de células medulares da tireoide em buscas de determinar a especificidade e recorrência do retrovírus do gene	Identificação da influência das mutações do gene Proto-Oncogene RET nos CMT.

# REVISTA TÓPICOS

---

		RET.		
Hincza et al.[10]	2019	Estudo em vivo em 155 pacientes sendo selecionados 2 pacientes para o estudo.	Verificação nos dois estudos selecionados para identificação dos prognósticos.	Identificação de fatores moleculares prognósticos na CPT
Valenciaga et al.[5]	2018	Estudo em vitro, células humanas MTC de duas linhagens contendo mutação patogênica do gene RET de uma paciente branca de 77 anos.	Ensaio de viabilidade celular, contagens de células, isolamentos de proteínas e RNA	Conclui que o câncer medular da tireoide é incurável e seus inibidores quinase incluem RET oncogênico um dos alvos que não resultam em respostas completas.
Minuto et al.[2]	2018	Um estudo de caso de uma mulher de 54 anos com Câncer de tireoide	Análises morfológicas como Coloração com hematoxilina-eosina e Marcação por imunofluorescência para calcitonina em cortes semi-espessos do nódulo MTC.	Formas hereditárias de CMT são devido a mutações autossômicas dominantes do Proto-oncogene RET com penetrância incompleta.
Subbiah et al. [6]	2018	Estudo em vivo e em vitro com dois pacientes portadores de câncer resistentes a MKL.	Testes através de medição com LOXO-292, utilizando titulação de dose rápida guiada por avaliações farmacocinéticas em tempo real.	Demonstrou um alto poder de capacidade de mutações do oncogene RET junto com LOXO-292 em tratamentos.

---

O proto-oncogene RET apresenta um domínio extracelular rico em cisteína, desempenhando funções cruciais na conformação e dimerização das proteínas. Além disso, possui domínios intracelulares, incluindo um citoplasmático tirosina-quinase, atuando como receptores. [14,15]

Estudos indicam que as formas hereditárias de CMT são resultado de mutações autossômicas dominantes do proto-oncogene RET, com penetrância incompleta, revelando influências genéticas nas mutações do gene no carcinoma medular de tireoide. [1-5] Além disso, Subbiah et al. [4,6], destacam a eficácia do tratamento com a substância LOXO-292 nos pacientes diagnosticados com CMT.

# REVISTA TÓPICOS

---

Contudo, a abordagem com inibidores de tirosina quinase (MKI) em casos de carcinoma medular da tireoide (CMT) em pacientes de 18 anos, conforme Minuto et al. [2], demonstra maior eficácia e segurança. Análises morfológicas, incluindo coloração com hematoxilina-eosina e marcação por imunofluorescência, mostram que os CMT hereditários resultam de mutações autossômicas dominantes. [14]

Estudos conduzidos por Takahashi et al.[1,3] revelam os fatores genéticos interligados ao proto-oncogene RET em casos de doenças já detectadas no organismo humano, enquanto Orois et al.[9] indicam que o carcinoma familiar não medular da tireoide não é necessariamente uma doença de causa genética, mas está diretamente associado a síndromes hereditárias.

Os estudos in vivo de autores como Marotta et al.[12], Subbiah et al.[4], Hincza et al.[10], evidenciam que as alterações no proto-oncogene RET proporcionam um campo vasto de oportunidades para pesquisas, dada a peculiaridade do RET em reagir de maneira singular com cada organismo e seu câncer, apresentando potencial promissor ou não.

A análise de visibilidade celular e contagens de células, bem como os ensaios de isolamento de proteínas e RNA realizados nos estudos de Valenciaga et al.[5], concluem que o câncer medular de tireoide é, atualmente, considerado incurável. Por sua vez, estudos de Luzón-Toro et al.[11] destacam a detecção de ações desreguladas nos IncRNAs em pacientes com CMT, revelando novos biomarcadores e evidenciando o

# REVISTA TÓPICOS

---

impacto direto do proto-oncogene RET nas mutações celulares associadas ao CMT.

As mutações no proto-oncogene RET constituem evidências de que, em determinados casos clínicos e contextos genéticos específicos, podem influenciar positivamente na aceleração e eficácia de tratamentos específicos, ou, por outro lado, resultar em respostas negativas, retardando o desenvolvimento do CMT.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.**

Os cânceres dependentes do proto-oncogene RET, que apresentam resultados positivos para fusões cromossômicas, revelam, nos testes realizados em pacientes diagnosticados com CMT, uma gama variada de possibilidades para tratamentos promissores. A inibição do avanço do câncer e a potencialização da eficácia de determinados fármacos surgem como estratégias promissoras, proporcionando uma eficácia notável. A aprovação de inibidores seletivos do RET, embasada em estudos clínicos, pesquisas in vivo e acompanhamento de pacientes, ressalta que nem todos os tratamentos oferecem benefícios máximos. Em muitos casos, as mutações do RET podem impulsionar o crescimento celular, comprometendo as chances de cura do CMT. As mutações originadas pelo gene RET manifestam-se como receptores de membrana da tirosina quinase, cuja função reside em estabelecer conexões com diversos neutrófilos. Além disso, permitem a adaptação à proteína de sinalização, vinculando-se à tirosina intracelular RET. Os rearranjos resultantes dessas

# REVISTA TÓPICOS

---

mutações podem gerar proteínas com funções específicas, desencadeando uma ativação independente que promove o crescimento celular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bim, L. v, Navarro, F. C. P., Valente, F. O. F., Lima-Junior, J. v, Delcelo, R., Dias-da-Silva, M. R., Maciel, R. M. B., Galante, P. A. F., & Cerutti, J. M. (2019). Retroposed copies of RET gene: a somatically acquired event in medullary thyroid carcinoma. *BMC Medical Genomics*, 12(1), 104.

Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0552-1>

2. Minuto, M., Varaldo, E., Marocci, G., de Santanna, A., Ciccone, E., & Cortese, K. (2018). ERBB1- and ERBB2-Positive Medullary Thyroid Carcinoma: A Case Report. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 6(2), 25.

Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diseases6020025>

3. Takahashi, M., Kawai, K., & Asai, N. (2020). Roles of the RET Proto-oncogene in Cancer and Development. *JMA Journal*, 3(3), 175–181.

Disponível em: <https://doi.org/10.31662/jmaj.2020-0021>

4. Subbiah, V., & Cote, G. J. (2020). Advances in Targeting RET-Dependent Cancers. *Cancer Discovery*, 10(4), 498–505. Disponível em:

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1116>

5. Valenciaga, A., Saji, M., Yu, L., Zhang, X., Bumrah, C., Yilmaz, A. S., Knippler, C. M., Miles, W., Giordano, T. J., Cote, G. J., & Ringel, M. D.

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

(2018). Transcriptional targeting of oncogene addiction in medullary thyroid cancer. *JCI Insight*, 3(16), e122225. Disponible em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122225>

6. Subbiah, V., Velcheti, V., Tuch, B. B., Ebata, K., Busaidy, N. L., Cabanillas, M. E., Wirth, L. J., Stock, S., Smith, S., Lauriault, V., Corsi-Travali, S., Henry, D., Burkard, M., Hamor, R., Bouhana, K., Winski, S., Wallace, R. D., Hartley, D., Rhodes, S., ... Drilon, A. (2018). Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(8), 1869–1876. Disponible em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy137>

7. Capezzone, M., Robenshtok, E., Cantara, S., & Castagna, M. G. (2021). Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(5), 943–950. Disponible em: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01435-x>

8. Takahashi, M. (2022). RET receptor signaling: Function in development, metabolic disease, and cancer. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 98(3), 112–125. Disponible em: <https://doi.org/10.2183/pjab.98.008>

9. Orois, A., Mora, M., Halperin, I., & Oriola, J. (2021). Familial non medullary thyroid carcinoma: Beyond the syndromic forms. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)*, 68(4), 260–269. Disponible em: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.08.013>

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

10. Hińcza, K., Kowalik, A., & Kowalska, A. (2019). Current Knowledge of Germline Genetic Risk Factors for the Development of Non-Medullary Thyroid Cancer. *Genes*, 10(7), 482. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/genes10070482>

11. Luzón-Toro, B., Villalba-Benito, L., Fernández, R. M., Torroglosa, A., Antiñolo, G., & Borrego, S. (2021). RMRP, RMST, FTX and IPW: novel potential long non-coding RNAs in medullary thyroid cancer. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 4. Disponível em:

<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01665-5>

12. Marotta, V., Chiofalo, M. G., di Gennaro, F., Daponte, A., Sandomenico, F., Vallone, P., Costigliola, L., Botti, G., Ionna, F., & Pezzullo, L. (2021). Kinase-inhibitors for iodine-refractory differentiated thyroid cancer: still far from a structured therapeutic algorithm. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 162, 103353. Disponível em:

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103353>

13. Zhao J. Z, Guo L, Zhao J. Q, Lou J. L, Tan XR. [A review on the RET proto-oncogene mutation in medullary thyroid carcinoma]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018 Nov;32(22):1754-1758. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.22.018. PMID: 30716812.

14. Drilon, A., Hu, Z. I., Lai, G. G. Y., & Tan, D. S. W. (2018). Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

landscapes. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 15(3), 151–167. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.175>

15. Liang, J., Zeng, W., Fang, F., Yu, T., Zhao, Y., Fan, X., Guo, N., & Gao, X. (2017). Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale*, 37(5), 393–400. Disponível em: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1709>.

<sup>1</sup> Discente do Curso Superior de Farmácia do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP), Campinas, São Paulo-SP, Brasil. e-mail: [juliaonca3@gmail.com](mailto:juliaonca3@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente do Curso Superior de Farmácia do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP), Campinas, São Paulo-SP, Brasil. Doutora em Fármacos e Medicamentos (USP).

<sup>3</sup> Docente do Curso Superior de Farmácia do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP), Campinas, São Paulo-SP, Brasil. Mestre em Ciências (UNICAMP).