**TL 12
LA EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE LAS VARIANTES DE SPLICING DE CXCR3 ESTÁ ASOCIADA CON LA TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA Y EL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES**
Martin Fischer Orellana1, Paulina Orellana Silva1, Rodrigo Martínez Solis1, Hernán González Díaz1, Soledad Urra Gamboa1
1Departamento de Cirugía Oncológica, CITO (Centro de Investigación Translacional en Oncología), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

**Introducción:** El cáncer papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. El 20% de los pacientes presentan metástasis linfática, siendo muy poco frecuente la diseminación hematógena, lo que sugiere que un sistema mediado por quimiotaxis estaría mediando este perfil de diseminación linfonodal. Dado que 30% de los CPT presentan tiroiditis, la inflamación podría tener una función en el desarrollo tumoral. CXCR3 es un receptor de quimioquinas que se encuentra aumentado en distintos y participa en la diseminación de ciertos tumores. En tiroides los ligandos de CXCR3 son importantes en el reclutamiento de linfocitos Th-1 para la respuesta inflamatoria. Sin embargo, se desconoce si el receptor se encuentra aumentado en CPT y qué función tendría en la diseminación linfonodal. CXCR3 presenta dos variantes de splicing con funciones antagónicas: CXCR3A (proliferativa) y CXCR3B (proapoptótica). Moléculas inflamatorias son capaces de inducir la expresión de CXCR3 y sus ligandos.

**Objetivo:** Evaluar si existe una asociación entre el patrón de expresión de CXCR3 y sus ligandos con distintos tejidos neoplásicos de tiroides. Determinar la expresión de CXCR3 y sus ligandos en líneas celulares y el efecto de interferón gamma (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en su expresión.

**Diseño Experimental:** Se estudió la expresión de CXCR3 y sus ligandos en biopsias de pacientes con diagnóstico confirmado de neoplasias benignas y CPT. Se obtuvo 85 biopsias de CPT y 44 neoplasias benignas. Se estudió la expresión de las variantes de CXCR3 en células Nthy-ori-3-1 (célula epitelial normal de tiroides) y TPC-1 (célula epitelial de CPT) y la secreción de los ligandos de CXCR3 por estímulo con IFN-γ. Se analizó la expresión de CXCR3 en Nthy-ori-3-1 estimuladas con TNF-a.

**Materiales y Métodos:** La expresión de CXCR3 se analizó por inmunohistoquímica (IHQ) y western blot (WB), sus variantes por WB y los ligandos por PCR en tiempo real (qPCR) e IHQ. La secreción de los ligandos se analizó por ELISA.

**Resultados:** La IHQ en CPT mostró un aumento de CXCR3 y CXCL10 en células tumorales. Las proteínas de CXCR3A y CXCR3B aumentaron en CPT no metastásico, pero predominó CXCR3A. Ambas variantes y sus ligandos disminuyeron en CPT metastásico. CXCR3A aumentó significativamente en TPC-1 respecto a Nthy-ori-3-1. Se observó un aumento del mRNA de CXCL10 en CPT comparado al tejido contralateral de neoplasias benignas y la presencia de tiroiditis fue condicionante para el aumento significativo de los ligandos. IFN-γ indujo un aumento de la secreción de CXCL10 y TNF-α indujo un aumento de la expresión de CXCR3 y de sus ligandos.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el perfil de expresión de las variantes de CXCR3 y sus ligandos podría tener una función en la tumorogénesis del CPT. Adicionalmente la inflamación podría tener una función protumoral al potenciar la expresión de CXCR3 y sus ligandos.