



263 - CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA MUTACIÓN G288S DEL GEN SLC5A5 (TRANSPORTADOR DE SODIO-YODO NIS) DE UN PACIENTE CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

M.P. López Molina¹, L. Rodal Bravo¹, L.M. Mielu¹, J.C. Moreno² y A. de la Vieja^{1,3}

¹Unidad de Tumores Endocrinos. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. ²Instituto de Genética médica y molecular. Hospital Universitario la Paz. Madrid. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid.

Resumen

Las mutaciones en el gen SLC5A5, que codifica para el transportador de sodio/yodo (NIS), causan hipotiroidismo congénito, debido a un defecto de transporte de yodo (ITD), que puede causar deficiencias en el desarrollo. NIS es una glicoproteína transmembrana que media el transporte activo de I^- junto con $2 Na^+$ en células epiteliales de la glándula tiroides y otros tejidos. Hasta la fecha, solo 15 mutaciones en NIS causantes de ITD han sido descritas, dando lugar a alteraciones en la maduración/glicosilación, tráfico a la membrana o capacidad de transportar I^- , a distintos niveles. En este estudio analizamos una variante heterocigota en el exón 7 del gen SLC5A5 (c.862G> A.p.G288S) de un paciente con hipotiroidismo congénito. Esta mutación está localizada en el segmento transmembrana (TMS) 8. Utilizando modelos de homología de NIS y simuladores de dinámica molecular, identificamos que el aminoácido G288 está muy próximo a residuos implicados en el transporte del segundo Na^+ . Estudios *in vitro*, como western-blot, inmunofluorescencia y citometría de flujo, tanto en células transfectadas transitoria (COS 7) como establemente (MDCK), determinan que NIS-G288S no altera la expresión, maduración o tráfico a la membrana. Ensayos de transporte de radio yodo indican que NIS-G288S es activo. Sin embargo, sustituciones de G288 por aminoácidos con cadenas laterales cargadas o de mayor tamaño, vuelven NIS inactivo, interrumpiendo su tráfico a membrana. En conclusión, la mutación G288S de NIS puede ocasionar un efecto parcial ITD en pacientes, por lo que, la presencia de residuos neutros o hidrofóbicos con cadenas laterales cortas en la posición 288, es esencial para NIS.

Financiación: MICIU/FEDER: RTI2018-099343-B-100 and CiberOnc.