

Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione

Nome: Antonia

Cognome: Salvemini

Ciclo: 38° ciclo

Laurea: Biologia Sanitaria (LM-6)

ORCID: 0009-0004-2019-0822



Progetto di Ricerca

Nei pazienti sottoposti a tiroidectomia uno degli obiettivi del follow-up post-operatorio è il corretto mantenimento dei livelli di ormone tiroideo (TH) mediante terapia sostitutiva con levotiroxina (LT4) (1). Lo scopo dell'utilizzo di LT4 è supportato dal fatto che la conversione periferica mediata dalla desiodasi di T4 in T3 è in grado di garantire una corretta omeostasi dei TH nei tessuti bersaglio (2). Nella maggior parte dei pazienti la terapia con LT4 è efficace. Tuttavia, in un sottogruppo di soggetti tiroidectomizzati (3,4), i sintomi tipici dell'ipotiroidismo persistono con una ridotta qualità di vita (QoL) nonostante la normalizzazione dei livelli sierici di TSH.

Per queste ragioni, l'obiettivo del progetto è valutare se LT4 può ripristinare ampi profili di espressione genica e proteomica paragonabili a quelli pre-chirurgici e a quelli dei soggetti eutiroidei. Esplorare le modifiche nel profilo dell'espressione genica durante il trattamento con LT4 può spiegare perché la terapia con LT4 non è completamente efficace in un sottogruppo di pazienti ed identificare quegli individui che potrebbero potenzialmente beneficiare della terapia combinata T4 + T3.

Abbiamo selezionato 26 pazienti sottoposti a tireodectomia totale e studiato il polimorfismo p.Tyr92Ala nel gene DIO2 associato ad una minore conversione di T4 in T3. Per trovare altri meccanismi responsabili della persistenza dell'ipotiroidismo nonostante i normali livelli di TSH, abbiamo selezionato 5 maschi e 7 femmine ed eseguito un'analisi di espressione genica NanoString per valutare il pannello delle vie metaboliche. Il test si basa sul rilevamento digitale diretto delle molecole di mRNA di interesse utilizzando sonde target specifiche. Profila direttamente 768 geni attraverso 34 percorsi metabolici, tra cui la regolazione trascrizionale, lo stress cellulare e la segnalazione metabolica. Infine, i risultati dell'espressione genica ottenuti nel campione post-chirurgico mediante nanostring saranno correlati con i dati biochimici e clinici, con il questionario QoL e con il polimorfismo Thr92Ala del gene della desiodasi 2.

Research Project

In patients underwent thyroidectomy one of the goals of post-surgical follow-up is the correct maintenance of thyroid hormone (TH) levels by replacement therapy with levo-thyroxine (LT4) (1). The rationale for the use of LT4 is supported by the fact that the peripheral conversion desiodase-mediated of T4 into T3 is able to guarantee a correct homeostasis of THs in target tissues (2).

In the majority of patients, LT4 therapy is effective. However, in a subgroup of thyroidectomized subjects (3,4), typical symptoms of hypothyroidism persist with a reduced quality of life (QoL) despite normalization of serum TSH levels.

For these reasons, the overall goal of the proposal is to evaluate whether LT4 can restore wide gene expression and proteomic profiles comparable to the pre-surgical one and to that of euthyroid subjects. Exploring modifications in gene expression profiling during the treatment with LT4 can help to identify a specific signature that may explain why LT4 therapy is not completely effective in a subgroup of subjects and identify those individuals who could potentially benefit from the combined T4 + T3 therapy.

Our goal is to identify a proteomic pattern that can characterize thyroidectomized patients with normal, similar, pre and post surgical TSH levels, but with symptoms related to hypothyroidism. We have selected 26 patients subjected to total thyreodectomy and studied the p.Tyr92Ala polymorphism in DIO2 gene associated with a lower conversion of T4 to T3. To find other mechanisms responsible for the persistence of hypothyroidism despite normal TSH levels, we selected 5 males and 7 females and perform a NanoString Gene Expression Assay to evaluate the Metabolic Pathways Panel. The assay is based on direct digital detection of mRNA molecules of interest using target-specific, color-coded probes. It directly profiles 768 genes through 34 annotated pathways involved in five important topics for metabolism research, including transcriptional regulation, cellular stress, and metabolic signaling.

Finally, results from gene expression obtained in the post-surgical sample by nanostring will be correlated with biochemical and clinical data, QoL questionnaire and with desiodase 2 gene polymorphism Thr92Ala.

References

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocrine Practice* 2012; 18(6): 988-1028.
2. Arrojo E Drigo R, Fonseca TL, Werneck-de-Castro JP, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1830(7):3956-64. doi:10.1016/j.bbagen.2012.08.019. Epub 2012 Aug 29. Review
3. Saravanan P, et al., Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. 57(5): p. 577-85.
4. Wiersinga, W.M., et al., 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*, 2012. 1(2): p. 55-71.
5. Haas MJ, Mreyoud A, Fishman M, Mooradian AD. Microarray analysis of thyroid hormone-induced changes in mRNA expression in the adult rat brain. *Neurosci Lett*. 2004 Jul 15;365(1):14-8.