



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

M.P. López Molina<sup>1</sup>, L. Rodal Bravo<sup>1</sup>, L.M. Mielu<sup>1</sup>, J.C. Moreno<sup>2</sup> y A. de la Vieja<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Tumores Endocrinos. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. <sup>2</sup>Instituto de Genética médica y molecular. Hospital Universitario la Paz. Madrid. <sup>3</sup>Centro 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<sup>-</sup> junto con 2 Na<sup>+</sup> 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<sup>-</sup>, 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<sup>+</sup>. 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.