



## O-098 - DOS NUEVOS BIOMARCADORES EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

Muñoz Pérez, Nuria; Villar del Moral, Jesús María; Bueno Laraño, Pablo; Arcelus Martínez, Juan Ignacio; Jiménez Ríos, José Antonio

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

### Resumen

**Objetivos:** Discriminar preoperatoriamente la benignidad o malignidad de un nódulo tiroideo con diagnóstico citológico indeterminado mediante el estudio del perfil de expresión génica con microarrays en células del tejido tiroideo patológico y de sangre periférica.

**Métodos:** Se ha analizado la expresión génica de muestras de tejido tiroideo y sangre periférica de pacientes intervenidos por patología nodular tiroidea utilizando microarrays de oligonucleótidos del genoma completo. Se incluyeron pacientes con sospecha clínica o radiológica de patología maligna o con diagnóstico citológico indeterminado o sospechoso de malignidad. Los resultados de la expresión génica fueron validados mediante reacción de la polimerasa por transcripción inversa a tiempo real (qRT-PCR) en un grupo posterior de pacientes. Para estudiar las relaciones entre el perfil génico y las variables clinicopatológicas de los pacientes se utilizó el test exacto de Fisher para variables cualitativas, y tests paramétricos (t de Student) o no paramétricos (U-Mann Whitney) para las variables cuantitativas. La normalidad de la distribución se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se ha construido un clasificador mediante regresión logística, cuya evaluación como herramienta diagnóstica se ha realizado calculando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como el área bajo la curva ROC. La significación se ha establecido en  $p < 0,05$ , y en el análisis multivariante en  $p > 0,10$  como criterio de salida. Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete IBM® SPSS® Statistics 22.0 para Windows.

**Resultados:** Se ha analizado el perfil de expresión génica de 34 pacientes intervenidos por patología nodular tiroidea durante el periodo 2008-2011. Éstos fueron distribuidos en dos grupos: 20 con lesiones finalmente malignas y 14 benignas. En los pacientes con patología maligna del grupo de estudio, el perfil de expresión génica mostró 11 genes sobreexpresados en muestras de tejido tiroideo, así como nueve sobreexpresados y 44 infraexpresados en sangre. Mediante qRT-PCR se confirmó que la sobreexpresión de HMGN2 en tejido se relacionaba con patología maligna ( $p = 0,001$ ) y la de NLRC3 en sangre periférica, con benignidad de la lesión tiroidea ( $p = 0,011$ ). La combinación más predictiva de malignidad se dio con HMGN2 expresado y NLRC3 no (probabilidad de 0,98). En el subgrupo de 15 pacientes con citología indeterminada se confirmó esta capacidad predictiva, con un área bajo la curva de 0,983. La expresión de ambos genes está inversamente relacionada entre sí. Por último, se ha comprobado que los pacientes que expresaron NLRC3 en sangre periférica presentaron niveles más bajos de tiroglobulina postoperatoria ( $p = 0,012$ ) y mayor tiempo hasta la recidiva ( $p = 0,040$ ).

**Conclusiones:** El estudio de expresión del perfil génico mediante microarrays ha permitido identificar genes que se expresan de manera diferencial en los pacientes con cáncer tiroideo y en los portadores de una lesión benigna, tanto en tejido tiroideo como en sangre periférica. El clasificador construido proporciona una alta probabilidad de estar ante una lesión maligna cuando HMGN2 está expresado en tejido y NLRC3 no lo está en sangre periférica, mientras que la situación contraria predice benignidad.