



23 - IDENTIFICACIÓN DE UN ALGORITMO EPIGENÉTICO PARA PREDECIR REFRACTARIEDAD AL RADIOYODO EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

H. Rodríguez-Lloveras¹, J. Hernando², C. Zafon³, J. Marcos-Ruiz¹, C. Sanz⁴, J.L. Reverter⁵, M. Puig-Domingo⁵, J. Capdevila², C. Iglesias⁶ y M. Jordà¹

¹Tumores endocrinos. Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. ²Oncología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ³Endocrinología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁴Patología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. ⁵Endocrinología y Nutrición. Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP) i Hospital Universitari. Badalona. ⁶Patología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Resumen

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es el tumor endocrino más común. La mayoría de pacientes presentan un pronóstico excelente (supervivencia > 90% a los 10 años). Sin embargo, un 10% de los CDT desarrollan metástasis a distancia, y un tercio de estos se desdiferencian y dejan de responder al radioyodo (RAI), definiéndose como CDT refractarios al RAI (CDT R-RAI). En estos casos, la supervivencia disminuye a < 10% a los 5 años, y la única alternativa terapéutica, los inhibidores multiquinasa (MKI), tienen una efectividad reducida. Actualmente no existen marcadores de evolución de la enfermedad. La mayoría de los estudios en CDT son genómicos y transcriptómicos, habiendo una falta de estudios epigenómicos. Nuestro objetivo es caracterizar el metiloma de los CDT R-RAI e identificar marcadores que puedan predecir qué CDT desarrollarán refractariedad al RAI. Para ello hemos analizado los perfiles de metilación del ADN, mediante los *arrays* de metilación EPIC (Illumina), de una serie de 94 tejidos tiroideos (15 tejidos normales, 49 CDT que captan RAI y 27 CDT R-RAI). El análisis de metilación diferencial nos permitió identificar una firma de 1.247 CpG diferencialmente metiladas en los CDT R-RAI. El 36% de esas CpG se encuentran en regiones reguladoras (promotores o *enhancers*), y un análisis de enriquecimiento funcional reveló que mayoritariamente están asociadas a genes relacionados con transducción de señales. Posteriormente reducimos esta firma a 6 CpG y generamos un modelo preliminar, denominado Score de Refractariedad al RAI (RRS), que determina la probabilidad de desarrollar refractariedad al RAI con una precisión del 94%. Además, establecimos nuevos ensayos basados en la pirosecuenciación para cuantificar la metilación de las 6 CpG fácilmente implementables en la rutina clínica. La determinación del RRS en la muestra tumoral inicial podría ser muy útil para clasificar a los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad y aplicar un tratamiento personalizado.