



15 - UN ALGORITMO BASADO EN KALIKREÍNAS REVELA 3 SUBTIPOS DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES CON APLICACIONES DE PRONÓSTICO

J. Gil^a, R. Buj^a, I. Mallona^a, A. Díez-Villanueva^a, C. Zafon^b, J.L. Mate^c, M. Puig-Domingo^d, D. Mauricio^d, M.A. Peinado^a y M. Jordà^a

^aPrograma de Medicina Predictiva i Personalitzada del Càncer. Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (PMPPC-IGTP). Badalona. España. ^bUnitat de Recerca en Diabetis i Metabolisme (VHIR) i Departament d'Endocrinologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España. ^cDepartament de Patologia. Institut de Recerca i Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España. ^dDepartament d'Endocrinologia i Nutrició. Institut de Recerca i Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

Resumen

Introducción: La incidencia del cáncer papilar de tiroides (CPT) está aumentando debido al sobrediagnóstico de CPTs indolentes provocando un sobretratamiento, por lo tanto es necesario mejorar la estratificación de los pacientes. Las kalikreínas (KLKs) son marcadores emergentes en cáncer, aunque su papel en CPT se desconoce. Recientemente identificamos cambios epigenéticos en el promotor de *KLK10* en un subgrupo de tumores tiroideos. En este estudio investigamos la importancia clínica de la desregulación de las KLKs en CPT para desarrollar una nueva herramienta que permita ofrecer un tratamiento más personalizado.

Métodos: Se han usado tres bases de datos de cáncer de tiroides previamente publicadas ($n = 65$, $n = 475$, $n = 20$) que incluyen tejido normal y tumoral de los que se dispone del estado mutacional de *BRAF* y *RAS*, de la metilación del ADN (*Human Methylation arrays*) y de la expresión génica (RNA-Seq). Se han usado como series de descubrimiento, entrenamiento y validación para desarrollar un algoritmo de clasificación mediante la función J48 implementada en RWeka. Los análisis específicos se han realizado por bisulfito-secuenciación y PCR en tiempo real.

Resultados: Los resultados muestran que toda la familia KLK se desregula en CPT y presenta un perfil epigenético y transcripcional específicamente asociado a las mutaciones *BRAF^{V600E}* y *RAS*. Esto nos ha permitido desarrollar un algoritmo que consiste en un árbol de decisión basado en 3 KLKs que identifica los tumores mutados en *BRAF* y *RAS* con una sensibilidad $> 80\%$ y una especificidad $> 95\%$. Además, su aplicación a los tumores que carecen de estas mutaciones los clasifica como *BRAF-* o *RAS-like*. Y aún más importante, nos ha permitido descubrir un nuevo subtipo de CPT de buen pronóstico, los *BRAF/RAS Unlike* (BRU).

Conclusiones: El algoritmo KLK es una nueva herramienta molecular para estratificar el CPT, y su aplicación a la práctica clínica podría mejorar el manejo del paciente y optimizar el a veces difícil balance riesgo-beneficio.