



## 20 - LA HIPOMETILACIÓN GLOBAL DEL ADN COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO EN NÓDULOS TIROIDEOS CON CITOLOGÍA INDETERMINADA BETHESDA IV

M. Jordà<sup>1</sup>, C. Zafon<sup>2</sup>, J. Marcos<sup>1</sup>, F. Ortonoves<sup>1</sup>, R. Somoza<sup>3</sup>, I. Castells<sup>4</sup>, N. Pardo<sup>5</sup>, J. Hernández<sup>3</sup> y C. Iglesias<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Tumores Endocrinos. Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Granollers. <sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Granollers.

### Resumen

A pesar de los numerosos esfuerzos realizados, todavía se precisa mejorar el diagnóstico preoperatorio de los nódulos tiroideos (NT) con citología indeterminada (Bethesda III, IV y V), lo que lleva a cirugías innecesarias. Recientemente hemos demostrado que la hipometilación global del ADN, una alteración epigenética presente en numerosos tumores, se asocia a progresión y dediferenciación en el cáncer de tiroides, pero su utilidad como biomarcador en muestras de punción aspirativa con aguja fina (PAAF) se desconoce. Este estudio retrospectivo se realizó en PAAF de 79 NT (20 Bethesda III, 43 IV y 16 V), correspondientes a 41 NT benignos (23 hiperplasias y 18 adenomas) y 38 carcinomas (22 papilares (CPT), 8 foliculares (CFT), 6 oncocíticos (COT) y 2 pobremente diferenciados (CPDT)) confirmados histológicamente. Se utilizó la técnica de cuantificación de secuencias Alu desmetiladas (QUALu) para determinar el índice de hipometilación global del ADN denominado PUMA (Percentage of UnMethylated Alu elements), cuyo valor es más elevado cuanto mayor es la hipometilación. Encontramos una mayor hipometilación en los carcinomas (mediana del índice PUMA 2,4; rango intercuartil IQR 1,5 - 5,1) que en los NT benignos (1,7; IQR 0,7-2,9) ( $p = 0,0097$ ). No hubo diferencias entre las categorías Bethesda pero sí entre las distintas histologías ( $p = 0,049$ ), siendo los COT los carcinomas más hipometilados ( $COT > CPDT > CPT = CFT$ ). Dentro del grupo Bethesda IV, un valor de corte PUMA = 4 (equivalente al percentil 90 del PUMA de los NT benignos) diferenciaba entre NT benignos y carcinomas ( $p = 0,017$ ) con una precisión del 78% (VPp = 56%; VPN = 85%). Estos resultados preliminares muestran que el índice PUMA de hipometilación global del ADN obtenido mediante QUALu, una técnica simple y de bajo coste fácilmente implementable en la práctica clínica, es un potencial biomarcador para el diagnóstico citológico preoperatorio de NT Bethesda IV.