

CO-049 - ALTERAÇÕES DA METILAÇÃO NO LOCUS GNAS EM QUISTOS DO PÂNCREAS: PAPEL NO DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS QUÍSTICAS MUCINOSAS E MALIGNAS?

Sandra Faias¹; Marlene Duarte¹; Paula Chaves¹; Marília Cravo²; A Dias Pereira¹; Cristina Albuquerque¹
1 - IPOLFG,EPE; 2 - HBA

Introdução: A mutação do *GNAS* é frequente em neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMNs) particularmente de duto principal. O *GNAS* é um *locus* complexo que produz 5 transcritos regulados pela metilação diferencial de promotores distintos (*NESP55*, *GNASAS*, *GNASXL*, *GNAS1A* e *GNAS*).

Objetivo: Avaliar se alterações na metilação diferencial dos promotores no locus *GNAS* contribuem para a diferenciação mucinosa e/ou progressão maligna dos quistos pancreáticos (QPs).

Pacientes e Métodos: Líquido de quisto pancreático (LQP) obtido por EUS-FNA com análise mutacional de *KRAS* e *GNAS*. DNA extraído de 0,25 ml de LQP. Metilação do locus *GNAS* analisada por *methylation specific-multiplex ligation dependent probe amplification* (SALSA MS-MLPA ME031-B1). CEA e citologia obtidos na rotina clínica. Diagnóstico definitivo cirúrgico ou clínico-patológico. Resultados: QPs (n=52) predominantes no sexo feminino (35), idade média=59±14 anos(29-91). CEA>192ng/ml (n=17), mutação *KRAS/GNAS*(9/2), citologia maligna/atípica(n=11). Diagnóstico final: maligno=8, mucinoso baixo-risco=14; benigno=30. Metilação informativa em 38 LQP, estratificada em 2 grupos: A-11 operados (1-maligno, 7-mucinosos, 3-outros); B-27 diagnóstico cirúrgico e/ou citológico definitivo (6-malignos, 8-mucinosos, 13-outros). Identificámos alterações nos níveis de metilação (monoalélica) nos promotores *NESP55*, *GNASAS*, *GNASXL* e *GNAS1A*, definindo 3 marcadores principais metilação no locus *GNAS*, úteis no diagnóstico de QPs malignos e mucinosos (Tabela 1). Uma análise combinada documentando a metilação sugestiva de *GNAS*-sobre-regulado mostrou melhorar a classificação (Tabela 1). *GNAS*-regulado positivamente correlaciona-se com mutações *KRAS/GNAS*(p=0,007). A hipermetilação simultânea nos promotores maternos (*NESP55*) e paternos (*GNASXL*) foi detetada exclusivamente em 3/3 lesões classificadas como PDAC que, considerando a sobre-regulação *GNAS* esperada, sugere a hipermetilação no locus *GNAS* na progressão maligna QPs.

Conclusão: Este é o primeiro estudo a identificar alterações de metilação no locus *GNAS* associado a QPs mucinosos e principalmente malignos. A hipermetilação simultânea no *NESP55* e *GNASXL* identificou QPs portadores de neoplasia avançada, sugerindo um papel na progressão para PDAC. Estudos adicionais são necessários para corroborar estes achados.