

**eP2060****Análise dos padrões de metilação do adenocarcinoma ductal pancreático sugerem desregulação na via de sinalização de cálcio**

Cleandra Gregório, Bárbara Alemar, Sheila Coelho Soares Lima, Mariana Recamonde Mendoza, Raquel Camara Rivero, Simone Márcia dos Santos Machado, Alessandro Bersch Osvaldt, Luis Felipe Ribeiro Pinto, Patricia Ashton-Prolla - UFRGS

No processo de tumorigênese, alterações genéticas e epigenéticas são frequentes e modificações no padrão de metilação do DNA tem sido muito estudadas. Contudo, poucos trabalhos investigaram essa alteração no adenocarcinoma ductal pancreático (ADP). O ADP é o tipo mais comum de câncer de pâncreas e é altamente letal e agressivo. Neste estudo, comparamos e avaliamos as diferenças no padrão de metilação entre ADP e o tecido pancreático normal adjacente ao tumor (PN). Utilizando o microarranjo de metilação de DNA de 450 mil sondas Infinium (Illumina), avaliamos o perfil global de metilação de seis amostras de ADP e nove de PN. Os dados foram analisados em ambiente R/Bioconductor utilizando os pacotes methyAnalysis, lumi, limma e minfi. Sondas apresentando valor de  $p < 0,01$  e  $\Delta \text{Beta} > 0.2$  na análise de metilação diferencial foram selecionadas. Genes diferencialmente metilados foram submetidos à análise de enriquecimento funcional para vias do Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) utilizando o pacote clusterProfiler. Identificamos uma clara alteração no perfil global de metilação entre os grupos PN (frequentemente hipometilado) e o ADP (frequentemente hipermetilado). Além disso, foram encontradas 10361 sondas diferencialmente expressas, referentes a 2.715 genes. Cerca de 31,2% das sondas estavam hipometiladas, abrangendo um total de 1.025 genes, e 69,7% estavam hipermetiladas, compreendendo um total de 1.651 genes. O enriquecimento funcional retornou 36 vias biológicas super-representadas para genes hipermetilados e 25 para genes hipometilados ( $p$ -corrigido Benjamini-Hochberg  $< 0,05$ ), sendo a via de sinalização do cálcio uma das vias mais enriquecidas. Então, ao avaliar os genes de acordo com o número de vias do KEGG nas quais participam, demonstramos que os genes da via de sinalização de cálcio participam de diferentes vias enriquecidas, reforçando sua importância. Foram selecionados para a validação por pirosequenciamento os genes hipermetilados CACNA1B, CACNA1G, CACNA1I, STIM1, RYR2, RYR3 e os genes hipometilados EGFR, PDGFRA, ITPR1, ITPR2, CAMK2, CALM2. Proteínas desta via já foram apontadas como alteradas em outros tumores como carcinoma hepatocelular e mama. A desregulação dos genes selecionados foi associada ao ADP de acordo com relatos da literatura, contudo há pouca informação sobre o papel de ITPR1, ITPR2, CAMK2, CALM2. Ainda, a análise dos padrões de metilação desta via pode auxiliar a esclarecer o seu envolvimento na carcinogênese do ADP. Palavras-chaves: adenocarcinoma ductal pancreático, metilação, via de sinalização de cálcio