

Mestrado Integrado em Medicina

# **Lesões da Via Serreada: Caracterização e Estudo do Perfil de Glicosilação**

Henrique Manuel Fernandes Mendes

**M**

2022



# **Lesões da Via Serreada: Caracterização e Estudo do Perfil de Glicosilação**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Henrique Manuel Fernandes Mendes**

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: hmendes111@gmail.com

## **Orientador: Ricardo Jorge Marcos Pinto MD PhD**

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Médico Assistente Hospitalar Graduado de Gastreenterologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto

Investigador Afiliado ao grupo de investigação em Imunologia, Cancro e Glicomedicina do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto / Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (IPATIMUP/i3S)

Membro do Grupo de Avaliação de Tecnologias em Oncologia Gastrointestinal no Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS)

## **1º Coorientador: Mónica Sofia Gonçalves Garrido MD**

Médica Assistente Hospitalar de Gastreenterologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto.

## **2º Coorientador: Ângela Margarida Alves Fernandes PhD**

Investigadora no grupo de *Immunology, Cancer & GlycoMedicine* do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto / Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (IPATIMUP/i3S)

maio de 2022

# Lesões da Via Serreada: Caracterização e Estudo do Perfil de Glicosilação

**Estudante**



(Henrique Manuel Fernandes Mendes)

**Orientador**



(Ricardo Jorge Marcos Pinto, MD PhD)

**1ª Coorientador**



(Mónica Sofia Gonçalves Garrido, MD)

**2ª Coorientador**



(Ângela Margarida Alves Fernandes, PhD)

maio de 2022

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ricardo Marcos-Pinto pela partilha de conhecimento técnico-científico e pela oportunidade que me deu de realizar um trabalho na área de investigação em medicina.

À Dra. Mónica Garrido pela transmissão de conhecimento clínico e pelo entusiasmo que sempre manifestou neste trabalho.

À Dra. Ângela Fernandes pela inclusão no grupo de trabalho do I3S/IPATIMUP e pelo conhecimento transmitido na área da glicosilação.

À Dra. Catarina Azevedo pelas diversas correções e explicações sobre a área da glicosilação.

À Dra. Salomé Pinho pela assertividade, disponibilidade e pelo conhecimento partilhado na área da glicosilação.

À professora Carolina Lemos pelo contributo incansável no trabalho estatístico desta tese de mestrado.

À minha família e amigos, pelos valores, carinho e apoio incondicional durante este percurso académico.

# Resumo

## Introdução

Os pólipos serrados são lesões precursoras de cancro colorretal pela via serrada, caracterizada pela hipermetilação de ilhas CpG com instabilidade de microssatélites. Apesar do seu potencial cancerígeno, os fatores de risco para o desenvolvimento e progressão para adenocarcinoma não estão bem definidos, estando descrito o tabagismo, o excesso de peso, a hipertrigliceridemia, o tamanho do pólipo e a presença de displasia como possíveis fatores de risco. A glicosilação é um processo enzimático caracterizado pela ligação de carboidratos a proteínas ou lípidos, conferindo um papel biológico às células. Em estudos anteriores, verificou-se que a sobre-expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados nas células tumorais encontra-se associada a um fenótipo pró-maligno e invasivo no cancro colorretal.

## Objetivos

Caracterizar uma amostra de doentes com lesões da via serrada quanto às suas características sociodemográficas, endoscópicas e anatomopatológicas e identificar características clínicas sugestivas de progressão para malignidade, através da associação das variáveis clínicas com os níveis de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados e *N*-glicanos ricos em manose.

## Metodologia

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com dados de 47 colonoscopias, correspondentes a 42 processos clínicos. O perfil de glicosilação foi obtido através da análise de biópsias fixadas em parafina e frescas, tendo sido realizado *Reverse Transcriptase - quantitative Polymerase chain reaction* do gene *MGAT5*, histoquímica e citometria de fluxo para as lectinas L-PHA e GNA na parte epitelial e na parte imune (células T). A análise estatística foi feita com base na correlação de Pearson, teste-t para amostras independentes, testes não paramétricos (Mann-Whitney U), Qui-Quadrado, teste exato de Fisher e one-way ANOVA.

## Resultados

Das 47 colonoscopias, foram obtidas 57 lesões da via serrada. Verificou-se um perfil de *N*-glicosilação sugestivo de progressão para malignidade em lesões da via serrada com o aumento da idade, o tabagismo, o aumento do IMC, presença de HTG e presença/aumento do número de adenomas síncronos ( $p < 0,05$ ). Em pólipos serrados, mostrou-se que o tabagismo e dimensões  $\geq 10$ mm apresentaram uma expressão aumentada de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados ( $p < 0,05$ ). Lesões serradas sésseis apresentaram perfil de *N*-glicosilação sugestivo de progressão para malignidade com o aumento do IMC e o número de adenomas síncronos ( $p < 0,05$ ).

## **Conclusão**

Este trabalho destaca-se por ter identificado, pela primeira vez, alterações no padrão *N*-glicosilação em lesões da via serreada associado às diferentes variáveis clínicas, salientando o papel da glicosilação no desenvolvimento tumoral na via serreada. Estes resultados carecem de validação em estudos com maior espaço amostral.

## **Palavras-Chave**

Cancro colorretal, pólipos do cólon, pólipos serreados, via serreada, *N*-glicosilação, *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados

# Abstract

## Background

Serrated polyps are precursor lesions of colorectal cancer by the serrated pathway, characterized by the hypermethylation of CpG islands with microsatellite instability. Despite its carcinogenic potential, risk factors for the development and progression of adenocarcinoma are not well defined. Smoking, overweight, hypertriglyceridemia, polyp size and the presence of dysplasia are being described as possible risk factors. Glycosylation is an enzymatic process characterized by the binding of carbohydrates to proteins or lipids, conferring a biological role on cells. In previous studies, overexpression of branched  $\beta$ 1,6-GlcNAc N-glycans in tumor cells was found to be associated with a pro-malignant and invasive phenotype in colorectal cancer.

## Objectives

Characterize a sample of patients with serrated pathway lesions regarding their sociodemographic, endoscopic and anatomopathological characteristics and identify clinical characteristics suggestive of progression to malignancy, through the association of clinical variables with the levels of branched N-glycans  $\beta$ 1,6-GlcNAc and high mannose N-glycans.

## Methods

A retrospective cohort study was performed with data from 47 colonoscopies, corresponding to 42 clinical files. The glycosylation profile was obtained through the analysis of biopsies fixed in paraffin and fresh, having been performed *Reverse Transcriptase - quantitative Polymerase chain reaction* of the *MGAT5* gene, histochemistry and flow cytometry for the lectins L-PHA and GNA in the epithelial and in the immune part (T cells). Statistical analysis was performed using the Pearson correlation, t-test for independent samples, non-parametric tests (Mann-Whitney U), Chi-Square, Fisher's exact test and one-way ANOVA.

## Results

Of the 47 colonoscopies, 57 serrated lesions were obtained. There was a N-glycosylation profile suggestive of progression to malignancy in serrated pathway lesions with increasing age, smoking, increasing BMI, presence of HTG and presence/increase in the number of synchronous adenomas ( $p < 0,05$ ). In serrated polyps, smoking and dimensions  $\geq 10$ mm were shown to have an increased expression of branched  $\beta$ 1,6-GlcNAc N-glycans ( $p < 0,05$ ). Sessile serrated lesions showed a N-glycosylation profile suggestive of progression to malignancy with increasing BMI and the number of synchronous adenomas ( $p < 0,05$ ).

## **Conclusion**

This work stands out for having identified, for the first time, alterations in the N-glycosylation pattern in lesions of the serrated pathway associated with different clinical variables, highlighting the role of glycosylation in tumor development in the serrated pathway. However, it is necessary to carry out a new study with a larger sample size to validate these results.

## **Key Words**

Colorectal cancer, colonic polyps, serrated polyps, serrated pathway, *N*-glycosylation,  $\beta$ 1,6-GlcNAc branched *N*-glycans

## Lista de Abreviaturas

**AC** - Adenoma convencional

**AINE** – Anti-inflamatório não esteroide

**AST** - Adenomas serrados tradicionais

**ASNC** – Adenomas serrados não classificados

**CCR** - Cancro colorretal

**CF** – Citometria de fluxo

**CHUPorto** – Centro Hospitalar Universitário do Porto

**CIMP** - *CpG Island methylator phenotype*

**GlcNAc** - *N*-acetilglucosamina

**GNA** - *Glanthus nivalis agglutinin*

**HTA** – Hipertensão arterial

**HTG** – Hipertrigliceridemia

**I3S** - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde

**IFN- $\gamma$**  – Interferão  $\gamma$

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**IPATIMUP** - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto

**L-PHA** - *Phaseolus vulgaris leucoagglutinin*

**LSS** - Lesões serradas sésseis

**LSS-D** - Lesões serradas sésseis com displasia

**MGAT5** - *Alpha-1,6-Mannosylglycoprotein 6-Beta-N-Acetylglucosaminyltransferase*

**Mm** - milímetros

**MMR** - mismatch repair

**MSI** - instabilidade de microssatélites

**NBI** - *narrow-band imaging*

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PH** - Pólipos hiperplásicos

**PHMV** - Pólipos hiperplásicos microvesiculares

**PHRCC** - Pólipos hiperplásicos ricos em células caliciformes

**PS** - Pólipos serrados

**RT-qPCR** - *Reverse Transcriptase - quantitative Polymerase chain reaction*

**SPS** - Síndrome de Polipose Serreada

**Treg** – Células T reguladoras

**Vs** - versus

# Índice

|   |      |
|---|------|
| Agradecimentos .....  | i    |
| Resumo.....   | ii   |
| Abstract .....  | iv   |
| Lista de Abreviaturas.....  | vi   |
| Índice.....   | vii  |
| Lista de Tabelas .....  | viii |
| Introdução.....   | 1    |
| Pólipos Serreados e Via Serreada.....   | 1    |
| Glicosilação.....   | 2    |
| Objetivos .....   | 4    |
| Metodologia.....  | 5    |
| Desenho e amostra do estudo .....   | 5    |
| Análise Estatística.....  | 5    |
| Resultados.....   | 7    |
| Descrição da amostra.....   | 7    |
| Associação de Variáveis Clínicas .....  | 8    |
| Associação das Variáveis Clínicas com o Perfil de <i>N</i> -glicosilação..... | 8    |
| Discussão.....  | 14   |
| Variáveis Clínicas .....  | 14   |
| Associação das Variáveis Clínicas com o Perfil de <i>N</i> -glicosilação..... | 15   |
| Conclusão .....   | 20   |
| Anexos.....   | 21   |
| Bibliografia .....  | 37   |

## Lista de Tabelas

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela I</b> – Variáveis Clínicas Utilizadas no estudo.....  | 21 |
| <b>Tabela II</b> -Descrição estatística da amostra quanto às variáveis clínicas.....  | 22 |
| <b>Tabela III</b> - Descrição estatística do perfil de glicosilação das lesões da via serreada.....   | 24 |
| <b>Tabela IV</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo, em Lesões da Via Serreada .....                            | 25 |
| <b>Tabela V</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo, em Lesões Serreadas Sésseis .....                           | 26 |
| <b>Tabela VI</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo, em Pólipos Serreados.....                                  | 27 |
| <b>Tabela VII</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo agrupada pela mediana, em Lesões da Via Serreada.....      | 28 |
| <b>Tabela VIII</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo agrupada por mediana, em Lesões Serreadas Sésseis.....    | 29 |
| <b>Tabela IX</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo agrupada por mediana, em Pólipos Serreados.....             | 30 |
| <b>Tabela X</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica, em Lesões da Via Serreada .....                          | 31 |
| <b>Tabela XI</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica agrupada pela mediana, em Lesões da Via Serreada.....    | 32 |
| <b>Tabela XII</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica, em Pólipos Serreados.....                              | 33 |
| <b>Tabela XIII</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica, em Lesões Serreadas Sésseis .....                     | 34 |
| <b>Tabela XIV</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica agrupada por mediana, em Lesões Serreadas Sésseis ..... | 35 |
| <b>Tabela XV</b> - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica agrupada por mediana, em Pólipos Serreados.....          | 36 |

## Introdução

### Pólipos Serreados e Via Serreada

O carcinoma colorretal (CCR) é o terceiro cancro mais frequente mundialmente.<sup>1</sup> É responsável por 10% das mortes por cancro, verificando-se uma incidência crescente a nível mundial.<sup>2</sup>

Estima-se que os pólipos serreados (PS) sejam os percussores responsáveis por 25% dos casos de CCR.<sup>3</sup> De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os PS são divididos em: pólipos hiperplásicos (PH), lesões serreadas sésseis (LSS), lesões serreadas sésseis com displasia (LSS-D), adenomas serreados tradicionais (AST) e adenomas serreados não classificados (ASNC).<sup>4</sup>

Os PH são o subtipo mais frequente, sendo responsáveis por cerca de 80 a 95% dos PS.<sup>5</sup> O diagnóstico é de exclusão, ou seja, feito aquando da ausência de características de LSS.<sup>3</sup> Caracteristicamente, encontram-se no cólon esquerdo, sendo habitualmente de dimensões <5mm.<sup>3,6</sup> Podem ser divididos em ricos em células caliciformes (PHRCC) e microvesiculares (PHMV).<sup>4,7</sup> O risco de evolução para neoplasia invasora neste tipo de pólipos é muito reduzido.<sup>8</sup>

As LSS são o segundo tipo mais frequente, correspondendo a 5-15% dos PS.<sup>3</sup> Estes pólipos são mais frequentes no cólon direito<sup>9</sup> e de dimensões  $\geq 5$  mm.<sup>3</sup> A nível histológico, apresentam criptas dilatadas com padrão de T invertido<sup>10</sup> e serração até à base, podendo apresentar prolapso da mucosa ou proliferação estromal.<sup>3</sup> A nível macroscópico, apresentam-se habitualmente envoltos num halo de resíduos fecais e cobertos na superfície por muco, com bordos indistintos e de difícil visualização e identificação.<sup>7</sup>

Os AST totalizam menos de 1% dos casos.<sup>3</sup> Apresentam uma morfologia polipoide, sendo de maiores dimensões<sup>3</sup> e mais frequentemente encontrados no cólon esquerdo.<sup>3,11</sup>

A Síndrome de Polipose Serreada (SPS) é uma entidade associada ao aumento de risco de desenvolver CCR, caracterizada pela presença cumulativa de vários PS em uma ou várias colonoscopias.<sup>12,13</sup> O diagnóstico baseia-se na expressão fenotípica dos pólipos, com presença de: 1)  $\geq 5$  PS proximais ao reto, todos com tamanho  $\geq 5$ mm e 2) presença de mais de 20 PS,  $\geq 5$  proximais ao reto.<sup>12</sup> Vários estudos epidemiológicos apontam para uma prevalência de SPS abaixo de 0,1%.<sup>14</sup>

Os PHMV e LSS são lesões percussoras de CCR pela via serreada.<sup>9</sup> Esta via caracteriza-se por alterações epigenéticas com deficiência nos genes de *mismatch repair* (MMR) e pela presença de um fenótipo hipermetilador de ilhas CpG (CIMP), com instabilidade de microssatélites (MSI).<sup>2,5,9</sup> A mutação *BRAF* é uma alteração precoce da via serreada, ocorrendo ao longo do desenvolvimento

do pólipo.<sup>7</sup> A hipermetilação do *MLH1* medeia o aparecimento de displasia nas LSS.<sup>9</sup> A via serrada é responsável pelo aparecimento de CCR durante intervalos de vigilância endoscópica,<sup>10,15</sup> o que diminui consideravelmente a magnitude do efeito protetor do rastreio de CCR a nível populacional. A falha do diagnóstico pelas características morfológicas das LSS parece estar na base deste fenómeno.<sup>9</sup>

Os fatores de risco para o desenvolvimento de PS ainda não estão bem definidos. Alguns estudos de associação mostram que o tabagismo, álcool, excesso de peso, consumo de carne e gorduras poderão aumentar este risco.<sup>16,17</sup> A hipertrigliceridemia (HTG) e hipertensão arterial (HTA) foram associadas ao desenvolvimento de LSS.<sup>18</sup> Vários estudos definem o tabagismo ativo, idade superior a 50 anos, ausência de consumo regular de anti-inflamatórios não esteroides (AINE's),<sup>9,19</sup> dimensões  $\geq 10$ mm, presença de displasia e ser do sexo feminino<sup>20</sup> como fatores de risco de progressão para CCR. Por outro lado, a presença de LSS em colonoscopias prévias e a evidência de adenomas convencionais (AC) síncronos foram identificadas como fatores de risco para o desenvolvimento de LSS de alto risco,<sup>21</sup> sendo que a presença de AC síncronos às LSS confere um risco aumentado de progressão para neoplasia e fenótipo agressivo.<sup>21,22</sup>

O método *gold standard* para diagnóstico e tratamento de PS é a colonoscopia com ressecção endoscópica,<sup>5,10</sup> excetuando pólipos no reto e cólon sigmoide com dimensões  $< 5$ mm, para os quais a atitude de não intervir poderá ser aceitável.<sup>10</sup> A colonoscopia convencional com luz branca é o método mais utilizado, verificando-se uma crescente utilização da cromoscopia convencional e virtual, como o *narrow band imaging* (NBI).<sup>10</sup> Mediante a dimensão do pólipo, pode ser utilizado polipectomia com ansa fria, com diatermia ou mucosectomia endoscópica.<sup>3</sup> Dada a sua localização e morfologia séssil, o diagnóstico por colonoscopia torna-se mais difícil, dependendo, entre outros fatores, da experiência do operador.<sup>10</sup>

## **Glicosilação**

A glicosilação é uma modificação pós-tradução caracterizada por reações enzimáticas que permitem a ligação de carboidratos (glicanos) a proteínas, lípidos ou outros sacarídeos,<sup>23</sup> desempenhando um papel crucial na patofisiologia da função celular.<sup>24</sup> Os glicoconjugados são os produtos da glicosilação, podendo originar, por exemplo, proteoglicanos, glicoesfingolípídeos ou glicoproteínas.<sup>23</sup> Os glicanos ligados a estas glicoproteínas podem ser *N*-glicanos ou *O*-glicanos, mediante a ligação ser ao azoto de uma asparagina numa região consensual N-X-S/T (X≠P) ou ao oxigénio de uma serina ou treonina, respetivamente.<sup>23</sup> Estes apresentam várias funções biológicas, quer a nível imunológico, quer ao nível das células epiteliais.<sup>25</sup>

Os *N*-glicanos são estruturas encontradas na maioria dos organismos, podendo ser mais complexos (*N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados) ou mais simples (glicanos ricos em manose) e têm um papel fundamental no desenvolvimento e progressão tumoral.<sup>23,24</sup> Recentemente, Silva & Fernandes *et al.* demonstraram que os *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados apresentam especial relevância no processo de carcinogênese, sendo que a sua sobre-expressão em células tumorais confere um mecanismo de escape ao sistema imunitário, através de uma resposta imunossupressora pela inibição do interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).<sup>26</sup> Deste modo, a expressão aberrante de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc atua como um *checkpoint* imunológico.<sup>26</sup> Além disso, neste estudo, descreveu-se que a remoção da *N*-glicosilação ramificada levava à supressão do crescimento tumoral, com diminuição da resposta imunossupressora, promovendo uma resposta anti-tumoral eficaz.<sup>26</sup>

Por outro lado, os glicanos complexos também se encontram envolvidos na regulação da resposta das células T.<sup>25</sup> De facto, dados na doença inflamatória intestinal mostram que as células T da mucosa apresentam uma deficiência nos *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados, estando este perfil associado a uma resposta imune pró-inflamatória e a maior severidade da doença.<sup>27</sup>

Apesar dos avanços na compreensão da via serrada como precursora de CCR na última década,<sup>3</sup> a maior parte dos estudos não são conclusivos em relação aos fatores de risco, às taxas de progressão dos PS para CCR, nos intervalos de vigilância<sup>15</sup> ou mesmo em relação à aplicabilidade de marcadores genéticos na deteção destas lesões.<sup>3</sup> Deste modo, tendo em conta que os PS são lesões precursoras de CCR pela via serrada com presença de infiltrado imune e que a sobre-expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados representa um *checkpoint* imunológico no desenvolvimento da carcinogênese colorretal e influencia a resposta das células T, torna-se relevante caracterizar o perfil de glicosilação das células epiteliais e das células T da mucosa destas neoformações. Atualmente, não existem estudos que correlacionem os fatores de risco e variáveis colonoscópicas com o perfil de glicosilação da mucosa, o que torna este trabalho relevante.

## Objetivos

Este estudo tem como primeiro objetivo caracterizar uma amostra de doentes do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto) com lesões da via serreada do cólon quanto às suas características endoscópicas, anatomopatológicas, fatores de risco e dados sociodemográficos (variáveis clínicas). Como segundo objetivo pretendem-se identificar características clínicas sugestivas de progressão para malignidade, através da associação das variáveis clínicas das lesões da via serreada com o perfil de *N*-glicosilação das células epiteliais e das células T da mucosa, nomeadamente os níveis de glicanos complexos (*N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados) e glicanos simples (*N*-glicanos ricos em manose).

## Metodologia

### Desenho e amostra do estudo

Esta tese trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectivo, que envolve a parceria entre as instituições CHU Porto e i3S/IPATIMUP, inserindo-se no projeto “*Decoding Colon Glycome: from healthy colon to chronic inflammation and cancer*”.

A amostra em estudo abrange um conjunto de doentes do CHU Porto com lesões da via serreada, seguidos em consulta entre setembro de 2014 e 2021. Foram recolhidos dados de 47 colonoscopias, correspondentes a 42 processos clínicos. Enquadram-se nesta amostra PH, LSS, LSS-D e adenocarcinoma.

A colheita das variáveis clínico-demográficas foi realizada recorrendo à plataforma *SClinico*. Dos processos clínicos dos doentes foram recolhidas variáveis demográficas, clínicas, endoscópicas e anatomopatológicas, descritas pormenorizadamente na Tabela I.

O perfil de glicosilação das lesões da via serreada foi obtido através do estudo “*Decoding Colon Glycome: from healthy colon to chronic inflammation and cancer*”. Foram analisados dados de glicosilação obtidos através de blocos de parafina e biópsias frescas de lesões da via serreada. Nos blocos de parafina foi realizada a quantificação por *Reverse Transcriptase - quantitative Polymerase chain reaction* (RT-qPCR) e histoquímica. Por RT-qPCR foi avaliado o gene *MGAT5*, gene que codifica a enzima *N-acetylglucosaminyltransferase-V* (GnT-V), responsável pela expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados. Por histoquímica, foi analisada a expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados nas células epiteliais e estromais (onde se encontram as células T), obtida através da marcação de *Phaseolus vulgaris leucoagglutinin* (L-PHA), assim como a presença de *N*-glicanos ricos em manose/glicanos mais simples, identificada através da marcação *Glanthus nivalis agglutinin* (GNA). A avaliação histoquímica foi realizada por 2 observadores independentes, que deram uma pontuação de 0 a 3 conforme o grau de marcação (0-  $\leq$ 25%; 1- 26% a 50%, 2- 51% a 75% e 3-  $>$ 75%). Em caso de discordância inter-observador, foi realizada a média dos valores obtidos por cada um destes. Nas biópsias frescas foi realizada citometria de fluxo (CF) das células epiteliais, células T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e FoxP3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (T reguladoras – Treg), tendo sido obtidos valores de L-PHA e GNA, correspondentes à expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados e *N*-glicanos ricos em manose/glicanos mais simples, respetivamente, em cada uma destas populações de células.

### Análise Estatística

De modo a caracterizar a amostra em estudo, foi realizada a estatística descritiva com base na análise da média e desvio padrão das variáveis contínuas em estudo e para as variáveis categóricas

recorreu-se às percentagens. A relação entre as variáveis clínicas e o perfil de glicosilação das células epiteliais e das células T da mucosa obtido através de RT-qPCR, histoquímica e CF foi realizada através da correlação de Pearson, teste-t para amostras independentes e teste não-paramétrico de Mann-Whitney U. Esta relação foi realizada para lesões da via serreada (PH, LSS, LSS-D e adenocarcinoma da via serreada) ou apenas para PS (PH, LSS e LSS-D) ou LSS (com e sem displasia). A associação entre variáveis contínuas e variáveis discretas não binárias foi realizada através do teste one-way ANOVA, usando o teste post-hoc de Turkey.

Dado não existir valor de referência na literatura para a definição de sobre-expressão de glicanos complexos e simples, a mediana obtida para lesões da via serreada foi usada como ponto de corte para esta medição. A associação entre o perfil de glicosilação após categorização de sobre-expressão de glicanos complexos e simples e as variáveis clínicas foi realizada através do teste de Qui-Quadrado ou exato de Fisher (conforme apropriado).

Considerou-se um nível de significância de 0,05 e a análise estatística das variáveis foi realizada com recurso ao programa SPSS versão 26.

## Resultados

### Descrição da amostra

Foram recolhidos dados de 47 colonoscopias, correspondentes a 42 indivíduos. Nestes foi realizada exérese de 57 lesões da via serreada.

Dos 42 indivíduos, 22 (52,4%) eram do sexo feminino, com média de idades de 65,1±10,8 anos. Em relação aos fatores de risco modificáveis, 22 (52,4%) indivíduos apresentavam hábitos tabágicos, 8 (19,0%) apresentavam HTG e 21 (50%) apresentavam HTA. O índice de massa corporal (IMC) médio foi de 27,3±5,2 Kg/m<sup>2</sup>: 13 (31,0%) normoponderais (IMC<25 Kg/m<sup>2</sup>), 12 (28,6%) com excesso de peso (25≤IMC<30Kg/m<sup>2</sup>), 7 (16,7%) com obesidade (IMC≥30 Kg/m<sup>2</sup>). Não foi possível analisar fatores de risco como consumo de álcool, carne vermelha, suplementos de vitamina D, cálcio ou AINE's pela elevada quantidade de valores em falta. Quanto aos fatores de risco não modificáveis, 18 (42,9%) indivíduos apresentavam antecedente pessoal de PS, 7 (16,7%) apresentavam história familiar de CCR e 2 (4,8%) apresentavam antecedentes pessoais de CCR. Nenhum indivíduo apresentou história familiar de PS (Tabela II).

Cada um dos indivíduos realizou, em média, 4,1±2,5 colonoscopias durante o seguimento. Do total, 12 (28,6%) indivíduos apresentavam/cumpriam critérios para SPS (Tabela II).

Das 47 colonoscopias realizadas, 45 (95,7%) obtiveram uma progressão completa. A preparação intestinal foi considerada adequada em 39 (83%) das colonoscopias. Todos os doentes foram submetidos a colonoscopia de alta-definição com luz branca, complementada com *NBI* em 13 (27,7%) colonoscopias. Não foi utilizada cromoscopia convencional com corantes em nenhum procedimento. Em média, foram visualizados 3,8±4,8 pólipos em cada colonoscopia, dos quais 3,3±4,7 eram lesões da via serreada. A presença de AC foi observada em 13 (27,7%) colonoscopias, com um número médio de 0,6±1,2 adenomas (Tabela II). Não foram visualizadas neoplasias síncronas. A duração da colonoscopia, obtenção de margens cirúrgicas e a histoquímica dos pólipos não foram analisadas dado a ausência de informação nos registos clínicos.

Foram excisadas 57 lesões da via serreada, das quais 45 (78,9%) por mucosectomia e 9 (15,8%) por polipectomia. Quanto à classificação dos PS, 39 (67,2%) eram LSS sem displasia, 8 (13,8%) LSS-D, 7 (12,1%) PH, 1 (1,7%) adenocarcinoma da via serreada e 2 (3,4%) LSS-D com adenocarcinoma concomitante. A maioria dos pólipos excisados encontravam-se no cólon direito (n=38;67,7%), seguido do transversal (n=12;21,1%) e esquerdo (n=7;12,3%). A dimensão média das lesões foi de 22,9±11,8mm, dos quais 52 (91,2%) tinham ≥10mm (Tabela II).

O perfil de glicosilação das lesões da via serreada foi obtido através de 34 blocos de parafina e 23 biópsias de lesões da via serreada (Tabela III). Dos blocos de parafina, realizou-se RT-qPCR do gene *MGAT5* (n=33) e histoquímicas de L-PHA e GNA nas células estromais e epiteliais (n=12). Das 23 biópsias foi realizada CF para avaliar os níveis de L-PHA e GNA expresso nas células epiteliais, T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e Treg. A médias e desvio padrão, assim como mediana utilizada como ponto de corte para o estabelecimento de sobre-expressão de glicanos encontram-se descritos na Tabela III.

## **Associação de Variáveis Clínicas**

### **Sexo**

Indivíduos do sexo masculino apresentaram, em média, pólipos de maiores dimensões (27,44±13,00mm vs 19,20±9,29mm,  $p=0,009$ ).

### **História Familiar de Carcinoma Colorretal**

Indivíduos com história familiar de CCR apresentaram, em média, pólipos de menores dimensões (18,38±6,92mm vs 30,16±14,37mm,  $p=0,010$ ).

## **Associação das Variáveis Clínicas com o Perfil de N-glicosilação**

### **Sexo**

Indivíduos do sexo feminino apresentaram, em média, uma maior expressão de glicanos ricos em manose nas células T CD4<sup>+</sup> nas lesões da via serreada (195,64±172,06 vs 55,86±46,32;  $p=0,018$ ), em LSS (227,53±189,24 vs 43,81±36,77;  $p=0,020$ ) e em PS (204,78±177,38 vs 55,86±46,32;  $p=0,021$ ), avaliados por CF usando a lectina GNA (Tabela IV, V e VI). Verificou-se, também, uma sobre-expressão destes glicanos nas células T CD4<sup>+</sup> em indivíduos do sexo feminino nas lesões da via serreada ( $p=0,010$ ), em LSS ( $p=0,015$ ) e em PS ( $p=0,030$ ). Deste modo, 75%, 77,8% e 72,7% dos indivíduos do sexo feminino e 20%, 12,5% e 20% do sexo masculino apresentaram sobre-expressão de glicanos ricos em manose em lesões da via serreada, LSS e PS, respetivamente (Tabela VII, VIII e IX).

Por sua vez, indivíduos do sexo masculino apresentaram, em média, uma maior expressão de glicanos ricos em manose nas células T CD8<sup>+</sup> em lesões da via serreada (1111,21±1211,73 vs 66,54±53,55;  $p=0,045$ ), em LSS (1261,43±1225,88 vs 63,36±61,35;  $p=0,041$ ) e em PS

(1111,21±1211,73 vs 66,54±53,55;  $p=0,048$ ), avaliados por CF usando a lectina GNA (Tabela IV, V e VI).

Estes resultados sugerem que existe uma variação do padrão de *N*-glicosilação das células do sistema imune em diferentes linhagens com o sexo do indivíduo, quer em LSS, PS como em toda a via serreada.

### **Idade**

A idade dos indivíduos apresentou relação estatisticamente significativa com os valores de L-PHA expresso nas células epiteliais em lesões da via serreada, avaliados por CF ( $p=0,014$ ; coeficiente de correlação=0,517), verificando-se uma maior expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados nas células epiteliais com o aumento da idade (Tabela IV). Além disso, observa-se uma sobre-expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados na parte epitelial com o aumento da idade em lesões da via serreada ( $p=0,024$ ) (Tabela VII) e em PS ( $p=0,034$ ) (Tabela IX). Estes resultados sugerem que o envelhecimento confere um menor reconhecimento por parte do sistema imune aos elementos da via serreada, permitindo a sua progressão tumoral para CCR.

### **Tabagismo**

Indivíduos fumadores apresentaram, em média, uma menor expressão de glicanos ricos em manose nas células estromais das lesões da via serreada (1,19±0,73 vs 2,67±0,58;  $p=0,010$ ; avaliação por histoquímica) (Tabela X). Além disso, o tabagismo conferiu uma infra-expressão de glicanos ricos em manose nas células estromais ( $p=0,045$ ). Assim, verificou-se que 77,8% dos indivíduos fumadores e nenhum dos indivíduos não fumadores apresentaram valores de GNA estromal inferiores à mediana (Tabela XI). A baixa expressão destes glicanos indicia uma menor ativação das células imunes, sugerindo que este mecanismo permite um maior crescimento das lesões da via serreada, permitindo a sua progressão.

Quando analisados apenas PS, verificou-se uma maior expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados em indivíduos fumadores, por avaliação por RT-qPCR do gene *MGAT5* ( $2,50 \times 10^{-4} \pm 2,62 \times 10^{-4}$  vs  $9,49 \times 10^{-5} \pm 9,82 \times 10^{-5}$   $\Delta$ ct value;  $p=0,038$ ) (Tabela XII). Estes resultados sugerem que o tabagismo pode estar associado à progressão dos PS na via serreada.

### **Índice de Massa Corporal - IMC**

Observou-se uma relação estatisticamente significativa entre o IMC e a expressão do gene *MGAT5*, avaliado por RT-qPCR, nas lesões da via serreada ( $p=0,045$ ; coeficiente de correlação=0,432) e em LSS ( $p=0,036$ ; coeficiente de correlação=0,496) (Tabela X e XIII). Deste modo, verificou-se que quanto maior é o IMC, maior é a expressão do gene *MGAT5* e, portanto, maior é a expressão de *N*-glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados. Além disso, observou-se uma sobre-expressão de *N*-glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados epitelial em indivíduos com IMC mais elevado em lesões da via serreada ( $p=0,016$ ) (Tabela XI). Assim, estes resultados sugerem que o aumento do IMC confere um fator de risco de progressão na via serreada, particularmente em LSS.

### **Hipertrigliceridemia - HTG**

Indivíduos com HTG apresentaram, em média, valores superiores à mediana da expressão do gene *MGAT5*, avaliado por RT-qPCR ( $p=0,044$ ). Assim, verificou-se que 72,7% dos indivíduos com HTG e 35% dos indivíduos sem HTG apresentaram quantificação por RT-qPCR do gene *MGAT5* superior à mediana (Tabela XI). Estes resultados sugerem que a HTG pode estar associada à progressão dos PS na via serreada.

### **Antecedente Pessoal de Pólipos Serreados**

Indivíduos sem antecedente pessoal de PS apresentaram uma sobre-expressão de *N*-glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados nas células epiteliais de LSS, avaliada por CF usando a lectina L-PHA ( $p=0,011$ ). Deste modo, verificou-se que 100% e 30% dos indivíduos sem e com antecedente pessoal de PS, respectivamente, apresentavam sobre-expressão de glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados (Tabela VIII). Estes resultados sugerem que a ausência de história prévia de PS confere um fator de risco para progressão das LSS na via serreada.

### **Dimensão da Lesão**

Para PS, verificou-se uma maior expressão de *N*-glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados para dimensões  $\geq 10$ mm, avaliados por RT-qPCR do gene *MGAT5* ( $1,70 \times 10^{-4} \pm 1,68 \times 10^{-4}$  vs  $4,40 \times 10^{-5} \pm 3,96 \times 10^{-6}$   $\Delta$ ct value;  $p=0,001$ ) (Tabela XII). Estes resultados sugerem que existe um maior risco de progressão na via serreada em PS com dimensões  $\geq 10$ mm.

### **Presença de Displasia**

Lesões da via serreada com displasia apresentaram uma maior expressão de glicanos ricos em manose nas células estromais ( $2,17 \pm 0,98$  vs  $0,96 \pm 0,33$ ;  $p=0,028$ ; avaliação por histoquímica da lectina GNA) (Tabela X). Estes resultados sugerem que as células do sistema imune se encontram mais ativas na presença de lesões da via serreada com displasia.

Não foi possível estabelecer relação estatística entre a presença de displasia e expressão de *N*-glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados e glicanos ricos em manose nas células epiteliais e na maior parte das células imunes, dado que não foram obtidos estes valores para lesões com displasia. A expressão de glicanos ricos em manose nas células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> foi obtida apenas numa lesão com displasia, onde se verificou que os valores isolados de glicanos ricos em manose nas células T CD4<sup>+</sup> (0) e células T CD8<sup>+</sup> (59,10) de indivíduos com displasia foram muito inferiores aos valores médios ( $140,56 \pm 150,67$  e  $559,34 \pm 988,55$ , respetivamente) (Tabela IV). Estes resultados permitem inferir que a displasia diminui a ativação das células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, permitindo a progressão das lesões da via serreada por evasão ao sistema imune.

### **Adenomas Convencionais Síncronos**

A ausência de AC síncronos às lesões da via serreada conferiu uma maior expressão de glicanos ricos em manose nas células estromais das lesões da via serreada, obtidos por histoquímica através da lectina GNA ( $1,83 \pm 0,94$  vs  $0,75 \pm 0,25$ ;  $p=0,010$ ) (Tabela X). Estes resultados sugerem que o sistema imune se encontra mais ativo na ausência de AC síncronos, com maior capacidade de reconhecer as lesões envolvidas na via serreada. Por sua vez, verificou-se um aumento da expressão de *N*-glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados nas células epiteliais das LSS (avaliados por CF usando a lectina L-PHA), em indivíduos sem AC síncronos ( $1,80 \pm 0,45$  vs  $0,68 \pm 0,76$ ;  $p=0,035$ ) (Tabela XIII). Este último resultado sugere que existe um maior risco de progressão de LSS na ausência de AC síncronos às lesões da via serreada.

O número de AC síncronos às lesões da via serreada e aos PS relacionou-se com uma maior expressão de *N*-glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados nas células T CD4<sup>+</sup> ( $p=0,043$  e coeficiente de correlação=0,496;  $p=0,049$  e coeficiente de correlação=0,500) e CD8<sup>+</sup> ( $p=0,030$  e coeficiente de correlação=0,682;  $p=0,021$  e coeficiente de correlação=0,744), avaliados por CF usando a lectina L-PHA (Tabela IV e VI). Estes resultados sugerem que o número de AC confere uma evasão ao sistema imune, podendo constituir um fator de risco para progressão nos PS e via serreada. Nas LSS, verificou-se, também, que o número de AC síncronos estava associado a uma expressão aumentada

de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados nas células T CD8<sup>+</sup> ( $p=0,010$ ; coeficiente de correlação=0,875) (Tabela V). Assim, estes resultados sugerem que o número de AC síncronos às LSS são um possível fator de progressão destas lesões na via serreada.

### **Localização das Lesões da Via Serreada**

Quanto à localização das lesões da via serreada, observou-se um aumento da expressão de glicanos ricos em manose nas células epiteliais em lesões localizadas no cólon esquerdo, comparado ao cólon direito e transversal ( $2,50\pm 0,71$  vs  $0,80\pm 0,84$  vs  $0,40\pm 0,22$ ;  $p=0,009$ ). Além disso, as lesões do cólon esquerdo apresentaram uma maior expressão de glicanos ricos em manose no estroma em comparação ao cólon transversal ( $3,00\pm 0,00$  vs  $1,20\pm 0,57$ ;  $p=0,039$ ) (Tabela X). Deste modo, os resultados sugerem que lesões no cólon esquerdo apresentam uma maior ativação do sistema imune, impedindo a sua progressão na via serreada.

### **Presença de Adenocarcinoma**

Em adenocarcinomas da via serreada e LSS-D com adenocarcinoma concomitante verificou-se, em média, por histoquímica da lectina GNA, uma maior expressão de glicanos ricos em manose nas células estromais ( $2,67\pm 0,58$  vs  $1,19\pm 0,73$ ;  $p=0,010$ ) (Tabela X). Observou-se, também, uma sobre-expressão de glicanos ricos em manose nas células estromais em indivíduos com adenocarcinomas da via serreada e LSS-D e adenocarcinoma concomitante ( $p=0,045$ ). Deste modo, observou-se que 100% dos indivíduos com adenocarcinoma e 22,2% dos indivíduos sem adenocarcinoma apresentaram uma expressão de GNA nas células estromais  $\geq 1,5$ , por histoquímica (Tabela XI). Estes resultados sugerem que o sistema imune se encontra mais ativo na presença de adenocarcinoma, como possível tentativa de evitar a sua progressão.

Dado a presença de apenas 1 adenocarcinoma onde foi realizada a avaliação do perfil de *N*-glicosilação nas células epiteliais e nas diferentes populações de células T, não foi possível estabelecer relação entre a *N*-glicosilação e a presença de adenocarcinoma ou LSS-D e adenocarcinoma concomitante (Tabela IV e X). Contudo, verificou-se que a expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados, obtido por CF de L-PHA, nas células epiteliais em indivíduos com adenocarcinoma foi substancialmente mais elevada (713) que o valor médio nos indivíduos sem adenocarcinoma ( $210,24\pm 117,47$ ). Verificou-se, também, que o adenocarcinoma apresentou uma expressão de glicanos ricos em manose, obtidos por CF pela lectina GNA, nas Treg (178), e uma expressão de  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados, obtidos por CF de L-PHA, nas células T CD8<sup>+</sup> (565),

substancialmente inferiores à média na ausência de adenocarcinoma ( $1222,01 \pm 2181,05$  e  $1444,42 \pm 1094,88$ , respetivamente). Não foi possível estabelecer relação entre a expressão de glicanos ricos em manose nas células T CD8<sup>+</sup>, obtida por CF usando a lectina GNA, e a presença de adenocarcinoma, dado que esta não foi avaliada no único adenocarcinoma (Tabela IV). Os resultados de CF sugerem que existe uma menor ativação/reconhecimento por parte do sistema imune em indivíduos com adenocarcinoma da via serreada, com aumento da resposta imunossupressora, contrariando os resultados da histoquímica.

### **Síndrome de Polipose Serreada**

Em LSS, verificou-se uma infra-expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados nas células epiteliais em indivíduos com SPS, avaliados por CF usando a lectina L-PHA ( $p=0,041$ ). Assim, 75% dos indivíduos com diagnóstico de SPS e 12,5% dos indivíduos sem SPS apresentaram uma expressão de glicanos complexos inferiores à mediana (Tabela VIII). Estes resultados sugerem o SPS como eventual fator protetor de progressão nas LSS.

### **Outras Variáveis Clínicas**

Não foram encontradas relações estatisticamente significativas entre a HTA, história familiar de PS, história pessoal de CCR e história familiar de CCR com a presença de marcadores de *N*-glicosilação sugestivos de progressão para malignidade em lesões da via serreada, LSS e PS ( $p>0,05$ ), não sendo possível obter qualquer conclusão (resultados não apresentados).

## Discussão

### Variáveis Clínicas

Esta tese tinha como primeiro objetivo a caracterização de uma amostra de doentes com lesões da via serreada quanto às suas características endoscópicas, anatomopatológicas, fatores de risco e dados sociodemográficos.

A correta deteção dos pólipos serreados é dependente do cumprimento de critérios de qualidade aquando da realização de uma colonoscopia. A *American Gastroenterological Association* definiu como critérios de qualidade a utilização de colonoscopia de alta-definição em todos os exames colonoscópicos, ter uma taxa de preparação colonoscópica adequada e taxa de entubação cecal  $\geq 90\%$ , uma taxa de deteção de PS  $\geq 7\%$  e o tempo de retirada do colonoscópio ser  $\geq 6$  minutos.<sup>28</sup> Estes critérios devem ser cumpridos dada a dificuldade de visualização dos PS pelo seu aspeto endoscópico e localização proximal, sobrando apenas a experiência do gastroenterologista como fator de deteção dos PS.<sup>29</sup> No nosso estudo, verificámos que a taxa de preparação intestinal adequada ficou abaixo do considerado como boa prática médica. Estes resultados enfatizam a necessidade da realização de protocolos que visem a melhor a correção deste parâmetro, para melhor deteção de PS. Por outro lado, todas as colonoscopias realizadas foram de alta-definição e a entubação cecal foi obtida em  $\geq 90\%$  dos casos, o que indica um bom indicador de prática clínica. O número de colonoscopias com NBI parece estar subestimado, sugerindo-se que não foram documentadas no registo clínico este tipo de colonoscopia. Teria sido relevante obter a duração da colonoscopia, dado que é um fator importante na qualidade colonoscópica e que não se encontrou registado.

Quanto aos fatores de risco não modificáveis, esperava-se uma maior percentagem de indivíduos com história familiar de CCR, dado a sua prevalência na população portuguesa. Deste modo, sugere-se que o valor encontrado se encontre subestimado, por provável omissão no registo clínico.

No nosso estudo, verificámos que a localização mais frequente das lesões da via serreada foi o cólon direito, seguido do cólon transversal e esquerdo. Estes achados vão de encontro ao que é descrito na literatura, principalmente porque as LSS foram as lesões encontradas em maior número no nosso estudo, sendo que estas são mais frequentes no cólon direito.<sup>9</sup>

Indivíduos com história familiar de CCR apresentaram, em média, pólipos de menores dimensões. Estes resultados podem ser justificados pelo rastreio de CCR nestes indivíduos ser realizado por colonoscopia, ao contrário dos restantes que pode ser realizado por pesquisa de sangue oculto nas

fezes. Deste modo, sugere-se que os pólipos são visualizados mais precocemente, apresentando assim menores dimensões.

### **Associação das Variáveis Clínicas com o Perfil de *N*-glicosilação**

O segundo objetivo deste estudo prendia-se com a identificação de características clínicas sugestivas de progressão para malignidade através da associação das variáveis clínicas das lesões da via serreada com o perfil de *N*-glicosilação das células epiteliais e das células T da mucosa, nomeadamente os níveis de glicanos complexos (*N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados) e glicanos simples (*N*-glicanos ricos em manose).

Quanto às variáveis demográficas, observou-se alteração do padrão de *N*-glicosilação relativamente ao sexo e idade dos indivíduos em estudo. Assim, verificou-se um aumento e sobre-expressão de glicanos simples nas células T CD4<sup>+</sup> no sexo feminino e aumento da expressão destes mesmos glicanos nas células T CD8<sup>+</sup> no sexo masculino nas lesões da via serreada, LSS e PS. De facto, Ding *et al.* verificaram que existe uma variação no padrão da *N*-glicosilação associada ao género, mostrando a existência da bissecção de glicanos GlcNAc nos homens com o incremento da idade, a qual não se verificava nas mulheres.<sup>30</sup> Contudo, nunca foi estudada a *N*-glicosilação  $\beta$ 1,6-GlcNAc nos diferentes sexos. Deste modo, os nossos resultados sugerem a existência de uma alteração no padrão de *N*-glicosilação  $\beta$ 1,6-GlcNAc nas diferentes células do sistema imune associada ao sexo, sugerindo a realização de novos estudos que comprovem esta hipótese.

Por outro lado, mostrou-se uma sobre-expressão de glicanos complexos com o aumento da idade em lesões da via serreada e PS, o que sugere o aumento da idade como fator de progressão para malignidade nestas lesões por evasão ao sistema imune. De facto, a literatura define a idade como um fator de risco para o desenvolvimento de CCR,<sup>2</sup> assim como um fator de risco de progressão para CCR a partir de LSS.<sup>19</sup> Além disso, a sobre-expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados foi relacionada com o processo de carcinogénese colorretal, conferindo uma menor taxa de sobrevivência devido à evasão do sistema imune.<sup>26</sup> Assim, sugere-se que o envelhecimento confere um menor reconhecimento tumoral por parte do sistema imune, permitindo a progressão da via serreada. A imunossenescência pode justificar estes resultados, já tendo sido relacionada com o desenvolvimento de cancro, nomeadamente a imunossenescência das células T CD8<sup>+</sup> no cancro de mama.<sup>31</sup> Contudo, no nosso estudo, não se verificou a presença de sobre-expressão de glicanos complexos ao nível das células T CD8<sup>+</sup>.

Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento de lesões da via serreada, observaram-se alterações do padrão de *N*-glicosilação com o tabagismo, IMC, HTG e antecedente de pólipos serreados.

O tabagismo é um dos fatores de risco mais estudado e validado para o desenvolvimento de PS<sup>17</sup> e para a progressão destes para CCR.<sup>19</sup> No nosso estudo, verificou-se que indivíduos fumadores apresentaram uma baixa expressão de glicanos simples na parte imune de lesões da via serreada. A baixa expressão destes glicanos indicia uma menor ativação das células imunes, sugerindo que este mecanismo permite um maior crescimento dos elementos da via serreada e, conseqüente, progressão para CCR. Dias *et al.* demonstraram que a deficiência de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados na superfície das células T aumenta a resposta inflamatória mediada pelas células T.<sup>27</sup> Por outro lado, verificou-se um aumento de expressão de glicanos complexos em PS de indivíduos fumadores, por avaliação por RT-qPCR do gene *MGAT5*. Efetivamente, Silva e Fernandes *et al.*, através da expressão do gene *MGAT5*, demonstraram que os *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados atuam como *checkpoint imunitário* pelo seu aumento ao longo das diferentes fases de carcinogênese.<sup>26</sup> Deste modo, sugere-se o tabagismo como um fator de risco de progressão na via serreada, enaltecendo a necessidade de cessação tabágica como método de prevenção de lesões mais agressivas.

Bailie *et al.* concluíram, através de uma metanálise, que o excesso de peso/obesidade conferiam fator de risco para o desenvolvimento de PS.<sup>16</sup> No nosso estudo, verificou-se que o aumento do IMC conferiu uma expressão aumentada de glicanos complexos quer em LSS quer em lesões da via serreada, sugerindo que o aumento do IMC pode constituir um fator de risco de progressão de LSS para adenocarcinoma. Contudo, dada o baixo espaço amostral, torna-se necessário a realização de mais estudos para validar estes resultados.

Além do tabagismo e IMC, verificou-se, também, que existe uma sobre-expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados na parte epitelial em lesões da via serreada de indivíduos que apresentam HTG. Macarie *et al.* definiram a HTG como fator de risco de desenvolvimento de LSS.<sup>18</sup> Deste modo, a HTG parece conferir um risco aumentado de progressão na via serreada. Contudo, o IMC pode ser um fator confundidor nesta análise, dado que a amostra apresentava um IMC médio elevado. Deste modo, sugere-se a correção da análise estatística para fatores confundidores em próximos estudos.

Por último, mostrou-se que indivíduos sem antecedente pessoal de PS apresentam uma sobre-expressão de glicanos complexos em LSS, sugerindo a ausência de antecedente de PS como um fator de progressão de LSS na via serreada. Estes resultados vão contra o esperado, já que se estaria

à espera de que indivíduos com PS em seguimento endoscópico anterior tivessem um maior risco de progressão na via serreada. Contudo, podem ser justificados pelo facto de doentes sem antecedente de PS poderem estar a realizar colonoscopia pela primeira vez, podendo-se estar a detetar lesões em estadios mais avançados. Deste modo, como perspetiva futura, sugere-se a confirmação deste resultado por aumento do espaço amostral.

No que toca às características endoscópicas e anatomopatológicas, observou-se alterações no padrão de *N*-glicosilação associado à dimensão dos pólipos, presença de displasia, presença/número de AC síncronos às lesões da via serreada, localização das lesões e presença de adenocarcinoma.

Este trabalho mostrou que PS com dimensões  $\geq 10$ mm apresentam um aumento da expressão de glicanos complexos, sugerindo que, a partir destas dimensões, existe uma possível progressão dos PS para CCR. Estes resultados vão de acordo a outros estudos que propuseram que pólipos de dimensões  $\geq 10$ mm têm maior risco de progressão para CCR, constituindo um fator de risco preditor de malignidade.<sup>20</sup> De facto, as *guidelines* europeias de seguimento endoscópico pós-polipectomia utilizam 10mm como valor de decisão para realizar seguimento endoscópico, em pólipos serreados não displásicos.<sup>32</sup>

A presença de displasia é fundamental para a progressão dos PS para CCR.<sup>9</sup> Os resultados de *N*-glicosilação obtidos por CF e histoquímica na presença de displasia são discordantes, contudo apenas se obteve relação estatisticamente significativa para a histoquímica. Assim, verificou-se uma sobre-expressão de glicanos simples no estroma de indivíduos que apresentavam lesões com displasia, sugerindo que as células T estão com um perfil mais ativado, numa tentativa de impedir a progressão para displasia.

No nosso estudo, verificámos que a ausência de AC síncronos às lesões da via serreada está associada a um aumento de glicanos ricos em manose no estroma. Estes resultados sugerem que o sistema imune se encontra mais ativo na ausência de AC síncronos, com capacidade de reconhecer mais eficazmente os PS e impedir a sua progressão. De facto, Li *et al.* verificaram que a presença de AC síncronos aos PS confere um risco aumentado de desenvolver CCR.<sup>20</sup> Pelo contrário, quando analisados apenas LSS, existe um aumento de expressão de glicanos complexos na ausência de AC síncronos. Vu *et al.* mostrou que LSS com AC síncronos apresentavam um fenótipo colorretal mais agressivo, isto é, pólipos de maiores dimensões e mais frequentemente associados a displasia.<sup>33</sup> Assim, seria expectável que existisse uma correspondência entre o fenótipo e o perfil de *N*-glicosilação, algo que não se verificou no nosso estudo. Deste modo, no futuro, deve-se aumentar o espaço amostral deste estudo de modo a comprovar estes resultados.

Além da presença de AC síncronos às lesões da via serreada, também observámos uma sobre-expressão de glicanos complexos nas células imunes com o aumento do número de AC síncronos, quer nas lesões da via serreada, quer apenas em PS ou LSS. O número de AC síncronos não se encontra descrito como fator de risco de progressão das LSS na via serreada na literatura. Deste modo, sugerimos que o número de AC síncronos às lesões da via serreada são um possível fator progressão na via serreada.

Os nossos resultados sugerem que lesões localizadas no colon esquerdo apresentam uma expressão aumentada de glicanos simples quer epitelial quer no ambiente imune em comparação às restantes porções do cólon. Assim, as lesões no cólon esquerdo apresentam um perfil imunológico mais ativo, impedindo a sua progressão na via serreada. Contudo, apesar dos resultados apontarem para esta hipótese, é necessário aumentar o espaço amostral para a sua validação. Por outro lado, estes resultados poderão sugerir que o perfil de glicosilação é diferente nas diferentes regiões do cólon, sendo necessário novos estudos para confirmar esta hipótese.

Nos adenocarcinomas da via serreada e LSS-D com adenocarcinoma concomitante os resultados foram discordantes entre as diferentes variáveis de *N*-glicosilação. Assim, verificou-se um aumento da expressão de glicanos simples estromais e uma diminuição glicanos complexos nas células T CD8<sup>+</sup>, sugerindo que as células imunes se encontram mais ativas no ambiente carcinogénico. Estes resultados não vão ao encontro do esperado já que seria expectável que a presença de adenocarcinoma levasse a um ambiente de evasão imune, com diminuição da resposta imunitária em ambiente neoplásico, permitindo a sua progressão. Contrariamente a estes resultados, verificou-se uma diminuição da expressão de glicanos ricos em manose nas células Treg, sugerindo a existência de uma resposta imunossupressora na presença de adenocarcinoma. O trabalho de Silva e Fernandes *et al.* verificou, através da análise das lectinas L-PHA e GNA, que existia uma sobre-expressão de *N*-glicanos  $\beta$ 1,6-GlcNAc ramificados e uma diminuição da expressão de *N*-glicanos ricos em manose em CCR, acompanhados de um aumento da expressão de célula Treg,<sup>26</sup> sendo que este último suporta os resultados deste estudo. Contudo, o espaço amostral não permitiu obter resultados estatisticamente significativos na maior parte das variáveis de *N*-glicosilação, principalmente na CF em que foi analisado apenas 1 adenocarcinoma. Deste modo são necessários mais estudos com maior espaço amostral para esclarecer estes resultados.

Por último, em indivíduos com critérios de SPS, observámos uma infra-expressão de glicanos complexos nas LSS. Estes resultados sugerem o SPS como eventual fator protetor nas LSS. Contudo, sabe-se que a SPS se encontra associada a um aumento do risco de desenvolvimento de CCR,<sup>34,35</sup> pelo que seria expectável que este aumento do risco de desenvolvimento de CCR pela via serreada

se repercutisse ao nível da *N*-glicosilação com um aumento da expressão de glicanos complexos. Deste modo, os nossos resultados não estão de acordo com o que se encontra descrito na literatura, sendo necessário o aumento do espaço amostral para confirmar estes resultados.

## Conclusão

A última década marcou grandes avanços na tentativa de compreender a via serreada como precursora de CCR.<sup>3</sup> Contudo, nenhum estudo tinha associado os fatores de risco de desenvolvimento e progressão da via serreada descritos na literatura com o perfil de *N*-glicosilação.

De facto, no nosso estudo, verificámos a presença de um perfil de *N*-glicosilação sugestivo de progressão de malignidade em lesões da via serreada com o aumento da idade, o tabagismo, o aumento do IMC, presença de HTG, presença e aumento do número de AC síncronos. Deste modo, concluímos que estas variáveis clínicas são fatores de progressão para malignidade na via serreada, sugerindo um maior enfoque clínico em indivíduos que apresentem as mesmas, com desenvolvimento de estratégias de prevenção que visem a diminuição da progressão destas lesões na via serreada. Em PS, mostrámos que o tabagismo e dimensões  $\geq 10$ mm têm um aumento de expressão de *N*-glicanos  $\beta 1,6$ -GlcNAc ramificados, constituindo fatores de risco de progressão na via serreada. Por último, em LSS foi evidenciado um perfil de *N*-glicosilação sugestivo de progressão de malignidade com o aumento do IMC e com o número de AC síncronos.

Além disso, verificaram-se perfis de *N*-glicosilação nas células T específicos com o sexo, pelo que se sugere a realização de mais estudos de modo a validar esta relação e quais as possíveis repercussões na via serreada.

Contrariamente ao que se seria expectável, o nosso trabalho evidenciou a presença de antecedente pessoal de PS e o diagnóstico de SPS como fatores de proteção de progressão nas lesões da via serreada.

Por outro lado, o nosso estudo revelou a existência de parâmetros de qualidade endoscópica deficitários, nomeadamente a taxa de preparação, enfatizando a necessidade de novos protocolos que consigam melhorar este parâmetro.

Este trabalho destaca-se por ter identificado, pela primeira vez, alterações no padrão *N*-glicosilação em lesões da via serreada associado às diferentes variáveis clínicas, salientando o papel da glicosilação no desenvolvimento tumoral na via serreada.

Apesar dos resultados obtidos no nosso estudo, este apresenta várias limitações. A primeira, prende-se com o reduzido espaço amostral a somar à quantidade de *missings* de várias variáveis recolhidas. Por outro lado, a inexistência de estudos semelhantes a este trabalho limita as conclusões que podem ser retiradas. Deste modo, urge a necessidade de realização de novos estudos com uma amostra maior de modo a validarem os resultados deste estudo.

## Anexos

*Tabela I – Variáveis Clínicas Utilizadas no estudo*

| <b>Variáveis Clínicas</b>   |   |
|---|---|
| <b>Variáveis demográficas</b>                                       | Sexo  |
|   | Idade   |
|   | Peso  |
|   | Altura  |
|   | Índice de massa corporal  |
| <b>Fatores de risco Modificáveis</b>                                | Tabagismo   |
|   | Consumo de Carnes Vermelhas   |
|   | Hipertensão Arterial  |
|   | Hipertrigliceridemia (triglicédeos >150mg/dL)   |
|   | Consumo regular de AINE's, suplementos de vitamina D ou Cálcio  |
| <b>Fatores de Risco Não Modificáveis</b>                            | Antecedente pessoal de PS   |
|   | História familiar de PS   |
|   | História pessoal de CCR   |
|   | História familiar de CCR  |
| <b>Dados da Colonoscopia</b>  | Número total de Colonoscopias   |
|   | Progressão intestinal (completa, incompleta)  |
|   | Preparação intestinal (má, razoável, boa)   |
|   | Duração   |
|   | Tipo de colonoscopia (colonoscopia, cromoscopia convencional e virtual)   |
|   | Nº total de pólipos   |
| <b>Dados das lesões da via serreada encontrados na Colonoscopia</b> | Dimensão da lesão   |
|   | Localização (cólon esquerdo, direito e transversal)   |
|   | Método de Exérese (mucosectomia, polipectomia)  |
|   | Obtenção de Margens Cirúrgicas  |
|   | Classificação do pólipo (5ª edição de classificação de tumores do sistema digestivo da OMS): Lesão séssil serreada (com e sem displasia), Pólipo hiperplásico, adenoma séssil tradicional, adenocarcinoma da via serreada |
|   | Imuno-histoquímica (KRAS, BRAF, MLH1, H-MSI, L-MSI)   |
|   | Nº de adenomas convencionais  |
|   | Presença de adenomas convencionais  |
|   | Presença e localização de neoplasia síncrona e metácrona  |
|   | Diagnóstico de Síndrome de Polipose Serreada (critérios OMS)  |

**Tabela II** -Descrição estatística da amostra quanto às variáveis clínicas

| Variável                              | N  | %    | Média | Desvio padrão |
|---------------------------------------|----|------|-------|---------------|
| <b>Sexo</b>                           | 42 |      |       |               |
| Masculino                             | 20 | 47,6 |       |               |
| Feminino                              | 22 | 56,5 |       |               |
| <b>Idade</b>                          |    |      | 65,1  | 10,8          |
| <b>Tabagismo</b>                      | 42 |      |       |               |
| Não                                   | 20 | 47,6 |       |               |
| Sim                                   | 22 | 52,4 |       |               |
| Missings                              | 0  | 0    |       |               |
| <b>HTG</b>                            | 42 |      |       |               |
| Não                                   | 33 | 78,6 |       |               |
| Sim                                   | 8  | 19,0 |       |               |
| Missings                              | 1  | 2,4  |       |               |
| <b>HTA</b>                            | 42 |      |       |               |
| Não                                   | 21 | 50   |       |               |
| Sim                                   | 21 | 50   |       |               |
| Missings                              | 0  | 0    |       |               |
| <b>IMC</b>                            | 42 |      | 27,3  | 5,2           |
| <25                                   | 13 | 31,0 |       |               |
| 25-30                                 | 12 | 28,6 |       |               |
| >30                                   | 7  | 16,7 |       |               |
| Missings                              | 10 | 27,7 |       |               |
| <b>Ant. Pessoal PS</b>                | 42 |      |       |               |
| Não                                   | 23 | 54,8 |       |               |
| Sim                                   | 18 | 42,9 |       |               |
| Missings                              | 1  | 2,3  |       |               |
| <b>História Familiar de CCR</b>       | 42 |      |       |               |
| Não                                   | 14 | 33,3 |       |               |
| Sim                                   | 7  | 16,7 |       |               |
| Missings                              | 21 | 50,0 |       |               |
| <b>Ant. Pessoais de CCR</b>           | 42 |      |       |               |
| Não                                   | 40 | 95,2 |       |               |
| Sim                                   | 2  | 4,8  |       |               |
| Missings                              | 0  | 0    |       |               |
| <b>História Familiar de PS</b>        | 42 |      |       |               |
| Não                                   | 8  | 19,0 |       |               |
| Sim                                   | 0  | 0    |       |               |
| Missings                              | 34 | 81,0 |       |               |
| <b>SPS</b>                            | 42 |      |       |               |
| Não                                   | 30 | 71,4 |       |               |
| Sim                                   | 12 | 28,6 |       |               |
| Missings                              | 0  | 0    |       |               |
| <b>Nº de colonoscopias</b>            |    |      | 4,1   | 2,5           |
| <b>Progressão</b>                     | 47 |      |       |               |
| Incompleta                            | 2  | 4,3  |       |               |
| Completa                              | 45 | 95,7 |       |               |
| Missings                              | 0  | 0    |       |               |
| <b>Preparação Intestinal</b>          | 47 |      |       |               |
| Má                                    | 8  | 17   |       |               |
| Razoável                              | 20 | 42,6 |       |               |
| Boa                                   | 19 | 40,4 |       |               |
| Missings                              | 0  | 0    |       |               |
| <b>Tipo de Colonoscopia</b>           | 57 |      |       |               |
| Alta-definição com luz branca         | 57 | 100  |       |               |
| Alta-definição com luz branca + NBI   | 13 | 27,7 |       |               |
| Cromoscopia convencional com corantes | 0  | 0    |       |               |
| Missings                              | 0  | 0    |       |               |
| <b>Nº de lesões</b>                   |    |      | 3,8   | 4,8           |
| <b>Nº Lesões da via serreada</b>      |    |      | 3,3   | 4,7           |
| <b>Nº AC síncronos</b>                |    |      | 0,6   | 1,2           |
| <b>Presença AC síncronos</b>          | 57 |      |       |               |
| Não                                   | 34 | 72,3 |       |               |
| Sim                                   | 13 | 27,7 |       |               |
| <b>Método Exérese</b>                 | 57 |      |       |               |
| Mucosectomia                          | 45 | 78,9 |       |               |

|                      |  |    |      |      |
|----------------------|--|----|------|------|
|                      | Polipectomia                           | 9  | 15,8 |      |
|                      | Missings                               | 3  | 5,3  |      |
| <b>Classificação</b> |  | 57 |      |      |
|                      | LSS sem displasia                      | 39 | 67,2 |      |
|                      | LSS-D                                  | 8  | 13,8 |      |
|                      | PH                                     | 7  | 12,1 |      |
|                      | Adenocarcinoma                         | 1  | 1,7  |      |
|                      | Adenocarcinoma + LSS-D<br>concomitante | 2  | 3,4  |      |
| <b>Localização</b>   |  | 57 |      |      |
|                      | Cólon Direito                          | 38 | 66,7 |      |
|                      | Cólon Transverso                       | 12 | 21,1 |      |
|                      | Cólon Esquerdo                         | 7  | 12,3 |      |
|                      | Missing                                | 0  | 0    |      |
| <b>Dimensão</b>      |  | 57 |      | 22,9 |
|                      | <10mm                                  | 4  | 7,0  |      |
|                      | ≥10mm                                  | 52 | 91,2 |      |
|                      | Missing                                | 1  | 1,8  |      |

**Tabela III** - Descrição estatística do perfil de glicosilação das lesões da via serrada

|  | <b>Média e Desvio Padrão</b>               | <b>Mediana</b>           | <b>Mínimo</b>            | <b>Máximo</b>             |      |
|--|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------|------|
| <b>RT-qPCR do gene<br/>MGAT5 (<math>\Delta</math>ct value)</b> | 2,6x10 <sup>-4</sup> ±4,4x10 <sup>-4</sup> | 9,30017x10 <sup>-5</sup> | 1,14743x10 <sup>-5</sup> | 2,37524 x10 <sup>-3</sup> |      |
| <b>Histoquímica</b>  | <b>L-PHA Epitelial</b>                     | 1,2±0,9                  | 1,25                     | 0                         | 2    |
|  | <b>L-PHA Estromal</b>                      | 0,9±0,6                  | 1                        | 0                         | 2    |
|  | <b>GNA Epitelial</b>                       | 0,9±0,9                  | 0,5                      | 0                         | 3    |
|  | <b>GNA Estromal</b>                        | 1,6±0,9                  | 1                        | 0,5                       | 3    |
| <b>Citometria de Fluxo</b>                                     | <b>L-PHA Epitelial</b>                     | 233,1±156,9              | 185                      | 20,6                      | 713  |
|  | <b>GNA Epitelial</b>                       | 148,4±129,9              | 109                      | 25,7                      | 551  |
|  | <b>L-PHA T CD4<sup>+</sup></b>             | 984,4±805,0              | 838,5                    | 134                       | 3497 |
|  | <b>GNA T CD4<sup>+</sup></b>               | 132,1±146,6              | 67,5                     | 0                         | 547  |
|  | <b>L-PHA T CD8<sup>+</sup></b>             | 1376,8±1076,3            | 1049                     | 413                       | 4416 |
|  | <b>GNA T CD8<sup>+</sup></b>               | 558,2±965,8              | 73,2                     | 0                         | 2843 |
|  | <b>L-PHA FoxP3 T<br/>CD25<sup>+</sup></b>  | 1906,7±1960,7            | 1742,5                   | 223                       | 8775 |
|  | <b>GNA FoxP3 T<br/>CD25<sup>+</sup></b>    | 1172,3±2138,0            | 559                      | 50,1                      | 9862 |

Tabela IV - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo, em Lesões da Via Serreada

| Variável                        | L-PHA Epitelial |                   | GNA Epitelial     |    | L-PHA T CD4+      |       | GNA T CD4+ |                     | L-PHA T CD8+      |    | GNA T CD8+        |       | L-PHA Treg |                     | GNA Treg          |    |                     |         |    |                     |       |    |                     |       |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----|-------------------|-------|------------|---------------------|-------------------|----|-------------------|-------|------------|---------------------|-------------------|----|---------------------|---------|----|---------------------|-------|----|---------------------|-------|
|                                 | n               | Média             | p                 | n  | Média             | p     | n          | Média               | p                 | n  | Média             | p     | n          | Média               | p                 | n  | Média               | p       |    |                     |       |    |                     |       |
| <b>Sexo</b>                     |                 |                   | 0,181             |    |                   | 0,267 |            |                     | 0,273             |    |                   | 0,018 |            |                     | 0,323             |    |                     | 0,045   |    | 0,102               |       |    | 0,769               |       |
| <b>Masculino</b>                | 9               | 178,56±<br>93,70  |                   | 9  | 114,98±<br>51,41  |       | 9          | 761,22±<br>447,98   |                   | 10 | 55,86±<br>46,32   |       | 6          | 1044,17±<br>485,58  |                   | 8  | 1111,21±<br>1211,73 |         | 9  | 1112,56±<br>1183,26 |       | 9  | 1336,30±<br>3208,50 |       |
| <b>Feminino</b>                 | 13              | 270,85±<br>182,97 |                   | 12 | 173,54±<br>164,83 |       | 11         | 1167,00±<br>994,54  |                   | 12 | 195,64±<br>172,06 |       | 7          | 1661,86±<br>1383,75 |                   | 9  | 66,54±<br>53,55     |         | 11 | 2556,36±<br>2269,88 |       | 12 | 1049,29±<br>886,34  |       |
| <b>Idade</b>                    | 22              |                   | 0,014<br>(0,517*) | 21 |                   | 0,553 | 20         |                     | 0,361             | 22 |                   | 0,290 | 13         |                     | 0,835             | 17 |                     | 0,635   | 20 |                     | 0,476 | 21 |                     | 0,672 |
| <b>Tabagismo</b>                |                 |                   | 0,142             |    |                   | 0,977 |            |                     | 0,254             |    |                   | 0,976 |            |                     | 0,749             |    |                     | 0,884   |    |                     | 0,579 |    |                     | 0,318 |
| <b>Não</b>                      | 9               | 292,67±<br>173,92 |                   | 8  | 149,43±<br>130,73 |       | 8          | 1294,88±<br>1144,45 |                   | 9  | 133,26±<br>152,51 |       | 6          | 1486,67±<br>1468,45 |                   | 7  | 515,10±<br>802,86   |         | 8  | 1597,50±<br>1137,85 |       | 9  | 620,42±<br>788,04   |       |
| <b>Sim</b>                      | 13              | 191,85±<br>135,78 |                   | 12 | 147,70±<br>135,14 |       | 12         | 777,42±<br>411,00   |                   | 13 | 131,31±<br>148,74 |       | 7          | 1282,57±<br>705,21  |                   | 10 | 588,29±<br>1107,23  |         | 12 | 2112,75±<br>2387,57 |       | 12 | 1586,20±<br>2724,57 |       |
| <b>IMC</b>                      | 16              |                   | 0,889             | 15 |                   | 0,146 | 15         |                     | 0,967             | 16 |                   | 0,095 | 12         |                     | 0,535             | 11 |                     | 0,605   | 15 |                     | 0,592 | 15 |                     | 0,201 |
| <b>HTG</b>                      |                 |                   | 0,427             |    |                   | 0,666 |            |                     | 0,883             |    |                   | 0,847 |            |                     | 0,491             |    |                     | 0,089** |    |                     | 0,880 |    |                     | 0,435 |
| <b>Não</b>                      | 18              | 246,00±<br>171,57 |                   | 17 | 154,59±<br>143,92 |       | 17         | 996,00±<br>849,93   |                   | 18 | 135,06±<br>155,77 |       | 11         | 1284,18±<br>1129,91 |                   | 14 | 669,76±<br>1035,25  |         | 17 | 1877,71±<br>2058,36 |       | 17 | 1354,49±<br>2344,66 |       |
| <b>Sim</b>                      | 4               | 175,00±<br>11,49  |                   | 4  | 122,30±<br>30,70  |       | 3          | 918,67±<br>607,57   |                   | 4  | 118,83±<br>112,86 |       | 2          | 1886,00±<br>721,25  |                   | 3  | 37,30±<br>32,54     |         | 3  | 2070,67±<br>1606,02 |       | 4  | 397,95±<br>407,83   |       |
| <b>Ant. de PS</b>               |                 |                   | 0,205             |    |                   | 0,277 |            |                     | 0,343             |    |                   | 0,238 |            |                     | 0,435             |    |                     | 0,949   |    |                     | 0,478 |    |                     | 0,413 |
| <b>Não</b>                      | 9               | 287,84±<br>218,26 |                   | 9  | 114,12±<br>51,80  |       | 8          | 1170,75±<br>975,86  |                   | 9  | 94,72±<br>58,52   |       | 6          | 1645,00±<br>1404,99 |                   | 6  | 579,48±<br>858,68   |         | 8  | 2236,50±<br>2832,80 |       | 9  | 1681,31±<br>3175,65 |       |
| <b>Sim</b>                      | 12              | 196,62±<br>90,56  |                   | 11 | 176,47±<br>172,31 |       | 11         | 800,09±<br>686,01   |                   | 12 | 166,23±<br>188,84 |       | 6          | 1108,67±<br>795,89  |                   | 11 | 546,52±<br>1059,82  |         | 11 | 1555,36±<br>1146,31 |       | 11 | 854,34±<br>782,59   |       |
| <b>Dimensão</b>                 |                 |                   | -                 |    |                   | -     |            |                     | -                 |    |                   | -     |            |                     | -                 |    |                     | -       |    |                     | -     |    |                     | -     |
| <b>&lt;10mm</b>                 | 0               | -                 |                   | 0  | -                 |       | 0          | -                   |                   | 0  | -                 |       | 0          | -                   |                   | 0  | -                   |         | 0  | -                   |       | 0  | -                   |       |
| <b>≥10mm</b>                    | 21              | 210,24±<br>117,47 |                   | 20 | 151,11±<br>132,71 |       | 19         | 983,47±<br>827,02   |                   | 21 | 133,87±<br>150,02 |       | 12         | 1444,42±<br>1049,88 |                   | 17 | 558,15±<br>965,76   |         | 19 | 1967,37±<br>1995,02 |       | 20 | 1222,01±<br>2181,05 |       |
| <b>Displasia</b>                |                 |                   | -                 |    |                   | -     |            |                     | -                 |    |                   | -     |            |                     | -                 |    |                     | -       |    |                     | -     |    |                     | -     |
| <b>Não</b>                      | 21              | 210,24±<br>117,47 |                   | 20 | 151,11±<br>132,71 |       | 19         | 983,47±<br>827,02   |                   | 20 | 140,56±<br>150,67 |       | 12         | 1444,42±<br>1094,88 |                   | 16 | 589,34±<br>988,55   |         | 19 | 1967,37±<br>1995,02 |       | 20 | 1222,01±<br>2181,05 |       |
| <b>Sim</b>                      | 0               | -                 |                   | 0  | -                 |       | 0          | -                   |                   | 1  | 0                 |       | 0          | -                   |                   | 1  | 59,10               |         | 0  | -                   |       | 0  | -                   |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b> |                 |                   | 0,643             |    |                   | 0,328 |            |                     | 0,505             |    |                   | 0,364 |            |                     | 0,498             |    |                     | 0,455   |    |                     | 0,548 |    |                     | 0,320 |
| <b>Não</b>                      | 17              | 224,38±<br>121,11 |                   | 16 | 164,35±<br>144,18 |       | 15         | 873,80±<br>569,12   |                   | 17 | 147,89±<br>162,88 |       | 10         | 1154,10±<br>624,36  |                   | 15 | 624,60±<br>1012,78  |         | 15 | 2064,20±<br>2129,39 |       | 16 | 1438,13±<br>2398,67 |       |
| <b>Sim</b>                      | 5               | 262,72±<br>263,10 |                   | 5  | 97,54±<br>46,91   |       | 5          | 1316,20±<br>1326,95 |                   | 5  | 78,42±<br>45,91   |       | 3          | 2119,00±<br>2030,17 |                   | 2  | 59,80±<br>0,14      |         | 5  | 1434,00±<br>1420,68 |       | 5  | 321,04±<br>300,36   |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>          | 19              |                   | 0,970             | 18 |                   | 0,403 | 17         |                     | 0,043<br>(0,496*) | 19 |                   | 0,206 | 10         |                     | 0,030<br>(0,682*) | 14 |                     | 0,703   | 17 |                     | 0,671 | 18 |                     | 0,208 |
| <b>Localização da Lesão</b>     | 22              |                   | 0,751             | 21 |                   | 0,756 | 20         |                     | -                 | 22 |                   | 0,239 | 13         |                     | -                 | 17 |                     | 0,433   | 20 |                     | -     | 21 |                     | 0,894 |
| <b>Direito</b>                  | 16              | 248,50±<br>180,52 |                   | 15 | 142,61±<br>120,11 |       | 15         | 715,13±<br>404,09   |                   | 16 | 100,46±<br>129,45 |       | 11         | 1007,82±<br>461,20  |                   | 12 | 760,89±<br>1096,70  |         | 15 | 1712,93±<br>2193,24 |       | 15 | 1200,51±<br>2488,15 |       |
| <b>Transverso</b>               | 4               | 203,00±<br>65,37  |                   | 4  | 188,38±<br>203,10 |       | 4          | 2008,0±<br>1257,51  |                   | 4  | 235,70±<br>193,95 |       | 1          | 4416,00             |                   | 3  | 101,97±<br>61,89    |         | 4  | 2395,50±<br>1045,14 |       | 4  | 1403,13±<br>1040,10 |       |
| <b>Esquerdo</b>                 | 2               | 170,00±<br>16,97  |                   | 2  | 106,10±<br>39,46  |       | 1          | 929,00              |                   | 2  | 178,05±<br>155,49 |       | 1          | 2396,00             |                   | 2  | 26,00±<br>36,77     |         | 1  | 2857,00             |       | 2  | 499,05±<br>609,46   |       |
| <b>Adenocarcinoma</b>           |                 |                   | -                 |    |                   | -     |            |                     | -                 |    |                   | -     |            |                     | -                 |    |                     | -       |    |                     | -     |    |                     | -     |
| <b>Não</b>                      | 21              | 210,24±<br>117,47 |                   | 20 | 151,11±<br>132,71 |       | 19         | 983,47±<br>827,02   |                   | 21 | 133,87±<br>150,02 |       | 12         | 1444,42±<br>1094,88 |                   | 17 | 558,15±<br>965,76   |         | 19 | 1967,37±<br>1995,02 |       | 20 | 1222,01±<br>2181,05 |       |
| <b>Sim</b>                      | 1               | 713,00            |                   | 1  | 95,10             |       | 1          | 1002,00             |                   | 1  | 95,10             |       | 1          | 565,00              |                   | 0  | -                   |         | 1  | 753,00              |       | 1  | 178,00              |       |
| <b>SPS</b>                      |                 |                   | 0,168             |    |                   | 0,982 |            |                     | 0,877             |    |                   | 0,378 |            |                     | 0,944             |    |                     | 0,716   |    |                     | 0,616 |    |                     | 0,530 |
| <b>Não</b>                      | 13              | 271,97±<br>189,20 |                   | 12 | 147,87±<br>117,78 |       | 12         | 1008,17±<br>866,50  |                   | 12 | 104,03±<br>80,01  |       | 9          | 1391,78±<br>1193,05 |                   | 8  | 463,46±<br>757,52   |         | 12 | 2092,92±<br>2315,25 |       | 12 | 1434,96±<br>2771,18 |       |
| <b>Sim</b>                      | 9               | 176,93±<br>70,43  |                   | 9  | 149,21±<br>152,08 |       | 8          | 948,75±<br>759,30   |                   | 10 | 165,79±<br>200,09 |       | 4          | 1343,00±<br>914,07  |                   | 9  | 642,32±<br>1160,32  |         | 8  | 1627,25±<br>1364,76 |       | 9  | 822,08±<br>791,78   |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*teste de Mann-Whitney U

**Tabela V - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo, em Lesões Serreadas Sésseis**

| Variável                        | L-PHA Epitelial |                | GNA Epitelial |    | L-PHA T CD4+   |       | GNA T CD4+ |                  | L-PHA T CD8+ |    | GNA T CD8+     |       | L-PHA Treg |                  | GNA Treg       |    |                  |       |    |                  |       |       |                  |       |
|---------------------------------|-----------------|----------------|---------------|----|----------------|-------|------------|------------------|--------------|----|----------------|-------|------------|------------------|----------------|----|------------------|-------|----|------------------|-------|-------|------------------|-------|
|                                 | n               | Média          | p             | n  | Média          | p     | n          | Média            | p            | n  | Média          | p     | n          | Média            | p              | n  | Média            | p     |    |                  |       |       |                  |       |
| <b>Sexo</b>                     |                 |                | 0,475         |    |                | 0,248 |            |                  | 0,223        |    |                | 0,020 |            |                  | 0,148          |    |                  | 0,041 |    | 0,089            |       | 0,688 |                  |       |
| <b>Masculino</b>                | 7               | 201,20± 83,37  |               | 7  | 122,87± 43,93  |       | 7          | 725,00± 356,56   |              | 8  | 43,81± 36,77   |       | 5          | 977,80± 511,56   |                | 7  | 1261,43± 1225,88 |       | 7  | 946,14± 1016,41  |       | 7     | 1597,00± 3651,26 |       |
| <b>Feminino</b>                 | 9               | 243,67± 133,53 |               | 9  | 201,26± 184,11 |       | 7          | 1366,71± 1219,66 |              | 9  | 227,53± 189,24 |       | 5          | 2079,80± 1451,40 |                | 7  | 63,36± 61,35     |       | 7  | 3005,86± 2759,88 |       | 9     | 1083,39± 918,62  |       |
| <b>Idade</b>                    | 16              |                | 0,551         | 16 |                | 0,191 | 14         |                  | 0,385        | 17 |                | 0,296 | 10         |                  | 0,902          | 14 |                  | 0,869 | 14 |                  | 0,386 | 16    |                  | 0,867 |
| <b>Tabagismo</b>                |                 |                | 0,897         |    |                | 0,980 |            |                  | 0,214        |    |                | 0,888 |            |                  | 0,726          |    |                  | 0,825 |    |                  | 0,643 |       |                  | 0,379 |
| <b>Não</b>                      | 7               | 220,71± 60,71  |               | 7  | 165,87± 146,16 |       | 6          | 1477,67± 1283,42 |              | 7  | 148,20± 172,54 |       | 5          | 1671,00± 1562,23 |                | 6  | 587,25± 854,27   |       | 6  | 1632,67± 1260,24 |       | 7     | 681,11± 889,40   |       |
| <b>Sim</b>                      | 9               | 228,49± 145,38 |               | 9  | 167,81± 149,47 |       | 8          | 722,00± 365,65   |              | 10 | 136,09± 169,86 |       | 5          | 1386,60± 797,59  |                | 8  | 718,75± 1216,12  |       | 8  | 2233,50± 2867,80 |       | 9     | 1795,74± 3125,33 |       |
| <b>IMC</b>                      | 12              |                | 0,175         | 12 |                | 0,204 | 11         |                  | 0,937        | 13 |                | 0,145 | 9          |                  | 0,526          | 10 |                  | 0,812 | 11 |                  | 0,504 | 12    |                  | 0,311 |
| <b>HTG</b>                      |                 |                | 0,404         |    |                | 0,491 |            |                  | 0,502        |    | 0,979          |       |            | -                |                |    | 0,119**          |       |    | 0,782            |       |       | 0,540            |       |
| <b>Não</b>                      | 13              | 236,88± 122,96 |               | 13 | 179,32± 156,65 |       | 12         | 1117,25± 977,35  |              | 14 | 141,58± 176,60 |       | 9          | 1432,44± 1207,97 |                | 11 | 832,87± 1121,02  |       | 12 | 2048,67± 2390,06 |       | 13    | 1494,34± 2661,50 |       |
| <b>Sim</b>                      | 3               | 174,00± 13,86  |               | 3  | 113,40± 30,63  |       | 2          | 617,50± 440,53   |              | 3  | 138,73± 129,33 |       | 1          | 2396,00          |                | 3  | 37,30± 32,54     |       | 2  | 1540,00± 1862,52 |       | 3     | 501,03± 430,96   |       |
| <b>Ant. de PS</b>               |                 |                | 0,081         |    |                | 0,429 |            |                  | 0,285        |    |                | 0,157 |            |                  | 0,405          |    |                  | 0,709 |    |                  | 0,292 |       |                  | 0,507 |
| <b>Não</b>                      | 6               | 288,50± 143,33 |               | 6  | 136,48± 43,76  |       | 5          | 1413,40± 1171,34 |              | 6  | 78,40± 64,78   |       | 5          | 1861,00± 1455,19 |                | 4  | 836,00± 982,68   |       | 5  | 2863,60± 3463,57 |       | 6     | 2028,30± 3917,32 |       |
| <b>Sim</b>                      | 10              | 187,04± 74,63  |               | 10 | 185,25± 179,02 |       | 9          | 841,67± 757,52   |              | 11 | 175,26± 195,32 |       | 5          | 1196,60± 856,63  |                | 10 | 592,95± 1105,29  |       | 9  | 1482,89± 1256,78 |       | 10    | 875,97± 821,45   |       |
| <b>Dimensão</b>                 |                 |                | -             |    |                | -     |            |                  | -            |    |                | -     |            |                  | -              |    |                  | -     |    |                  | -     |       |                  | -     |
| <b>&lt;10mm</b>                 | 0               | -              |               | 0  | -              |       | 0          | -                |              | 0  | -              |       | 0          | -                |                | 0  | -                |       | 0  | -                |       | 0     | -                |       |
| <b>≥10mm</b>                    | 16              | 225,09± 112,97 |               | 16 | 166,96± 143,05 |       | 14         | 1045,86± 925,27  |              | 17 | 141,08± 165,62 |       | 10         | 1528,80± 1178,94 |                | 14 | 662,39± 1040,00  |       | 14 | 1976,00± 2265,95 |       | 16    | 1309,09± 2419,08 |       |
| <b>Displasia</b>                |                 |                | -             |    |                | -     |            |                  | -            |    |                | -     |            |                  | -              |    |                  | -     |    |                  | -     |       |                  | -     |
| <b>Não</b>                      | 16              | 225,09± 112,97 |               | 16 | 166,96± 143,05 |       | 14         | 1045,86± 925,27  |              | 16 | 149,89± 166,88 |       | 10         | 1528,80± 1178,94 |                | 13 | 708,80± 1067,27  |       | 14 | 1976,00± 2265,95 |       | 16    | 1308,09± 2419,08 |       |
| <b>Sim</b>                      | 0               | -              |               | 0  | -              |       | 0          | -                |              | 1  | 0              |       | 0          | -                |                | 1  | 59,10            |       | 0  | -                |       | 0     | -                |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b> |                 |                | 0,759         |    |                | 0,558 |            |                  | 0,644        |    |                | 0,397 |            |                  | -              |    |                  | -     |    |                  | 0,769 |       |                  | 0,543 |
| <b>Não</b>                      | 14              | 228,53± 120,70 |               | 14 | 175,25± 151,53 |       | 12         | 903,25± 627,41   |              | 15 | 153,96± 172,64 |       | 9          | 1208,00± 627,08  |                | 13 | 708,74± 1067,32  |       | 12 | 2053,08± 2391,63 |       | 14    | 1453,57± 2561,80 |       |
| <b>Sim</b>                      | 2               | 201,00± 26,87  |               | 2  | 108,95± 26,94  |       | 2          | 1901,50± 2256,38 |              | 2  | 44,45± 22,13   |       | 1          | 4416,00          |                | 1  | 59,90            |       | 2  | 1513,50± 1825,04 |       | 2     | 289,75± 304,41   |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>          | 13              |                | 0,759         | 13 |                | 0,485 | 11         |                  | 0,091        | 14 |                | 0,316 | 7          |                  | 0,010 (0,875*) | 11 |                  | 0,763 | 11 |                  | 0,710 | 13    |                  | 0,479 |
| <b>Localização</b>              |                 |                | 0,785         |    |                | 0,695 |            |                  | -            |    |                | 0,305 |            |                  | -              |    |                  | 0,437 |    |                  | -     |       |                  | 0,881 |
| <b>Direito</b>                  | 11              | 234,13± 133,88 |               | 11 | 163,01± 133,62 |       | 10         | 672,30± 376,18   |              | 12 | 103,12± 149,56 |       | 8          | 1059,50± 486,86  |                | 10 | 898,88± 1158,90  |       | 10 | 1778,80± 2623,56 |       | 11    | 1485,81± 2880,69 |       |
| <b>Transverso</b>               | 3               | 228,67± 49,57  |               | 3  | 222,03± 234,69 |       | 3          | 2330,00± 1322,83 |              | 3  | 268,27± 223,75 |       | 1          | 4416,00          |                | 2  | 116,35± 80,12    |       | 3  | 2339,67± 1272,70 |       | 3     | 1195,83± 1168,29 |       |
| <b>Esquerdo</b>                 | 2               | 170,00± 16,97  |               | 2  | 106,10± 39,46  |       | 1          | 929              |              | 2  | 178,05± 155,62 |       | 1          | 2396,00          |                | 2  | 26,00± 36,77     |       | 1  | 2857,00          |       | 2     | 499,05± 609,46   |       |
| <b>SPS</b>                      |                 |                | 0,144         |    |                | 0,790 |            |                  | 0,673        |    |                | 0,481 |            |                  | 0,709          |    |                  | 0,842 |    |                  | 0,448 |       |                  | 0,309 |
| <b>Não</b>                      | 8               | 266,88± 124,56 |               | 8  | 176,99± 133,42 |       | 7          | 1156,29± 1074,95 |              | 8  | 109,80± 96,10  |       | 6          | 1652,67± 1398,03 |                | 6  | 594,30± 849,20   |       | 7  | 2458,43± 2928,40 |       | 8     | 1944,48± 3336,22 |       |
| <b>Sim</b>                      | 8               | 183,30± 72,47  |               | 8  | 156,94± 160,68 |       | 7          | 935,43± 819,12   |              | 9  | 168,88± 211,98 |       | 4          | 1343,00± 914,07  |                | 8  | 713,46± 1219,28  |       | 7  | 1493,57± 1416,41 |       | 8     | 617,71± 695,64   |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*teste de Mann-Whitney U

**Tabela VI - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo, em Pólipos Serreados**

| Variável                        | L-PHA Epitelial |                   |       | GNA Epitelial |                   |       | L-PHA T CD4+ |                     |                          | GNA T CD4+ |                           |              | L-PHA T CD8+ |                     |                          | GNA T CD8+ |                             |              | L-PHA Treg |                     |       | GNA Treg |                     |       |              |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------|---------------|-------------------|-------|--------------|---------------------|--------------------------|------------|---------------------------|--------------|--------------|---------------------|--------------------------|------------|-----------------------------|--------------|------------|---------------------|-------|----------|---------------------|-------|--------------|
|                                 | n               | Média             | p     | n             | Média             | p     | n            | Média               | p                        | n          | Média                     | p            | n            | Média               | p                        | n          | Média                       | p            | n          | Média               | p     | n        | Média               | p     |              |
| <b>Sexo</b>                     |                 |                   | 0,296 |               |                   | 0,249 |              |                     | 0,270                    |            |                           | <b>0,021</b> |              |                     | 0,221                    |            |                             | <b>0,048</b> |            |                     | 0,075 |          |                     |       | <b>0,839</b> |
| <b>Masculino</b>                | 9               | 178,56±<br>93,70  |       | 9             | 114,98±<br>51,41  |       | 9            | 761,22±<br>447,98   |                          | <b>10</b>  | <b>55,86±<br/>46,32</b>   |              | 6            | 1844,67±<br>1420,21 |                          | <b>8</b>   | <b>1111,21±<br/>1211,73</b> |              | 9          | 1112,56±<br>1183,26 |       | 9        | 1336,30±<br>3208,50 |       |              |
| <b>Feminino</b>                 | 12              | 234,00±<br>131,41 |       | 11            | 180,67±<br>170,92 |       | 10           | 1183,50±<br>1046,75 |                          | <b>11</b>  | <b>204,78±<br/>177,38</b> |              | 6            | 1044,17±<br>485,58  |                          | <b>9</b>   | <b>66,54±<br/>53,55</b>     |              | 10         | 2736,70±<br>2308,10 |       | 11       | 1128,50±<br>883,94  |       |              |
| <b>Idade</b>                    | 21              |                   | 0,055 | 20            |                   | 0,625 | 19           |                     | 0,346                    | 21         |                           | 0,315        | 12           |                     | 0,929                    | 17         |                             | 0,635        | 19         |                     | 0,332 | 20       |                     | 0,777 |              |
| <b>Tabagismo</b>                |                 |                   | 0,374 |               |                   | 0,893 |              |                     | 0,283                    |            |                           | 0,924        |              |                     | 0,570                    |            |                             | 0,884        |            |                     | 0,690 |          |                     | 0,375 |              |
| <b>Não</b>                      | 8               | 240,13±<br>78,57  |       | 8             | 156,23±<br>138,04 |       | 7            | 1336,71±<br>1229,52 |                          | <b>8</b>   | <b>138,03±<br/>162,32</b> |              | 5            | 1671,00±<br>1562,23 |                          | 7          | 515,10±<br>802,86           |              | 7          | 1718,14±<br>1172,46 |       | 8        | 675,73±<br>823,57   |       |              |
| <b>Sim</b>                      | 13              | 191,85±<br>135,78 |       | 12            | 147,70±<br>135,14 |       | 12           | 777,42±<br>411,00   |                          | <b>13</b>  | <b>131,31±<br/>148,74</b> |              | 7            | 1282,57±<br>705,21  |                          | 10         | 588,29±<br>1107,23          |              | 12         | 2113,75±<br>2387,57 |       | 12       | 1586,20±<br>2724,57 |       |              |
| <b>IMC</b>                      | 15              |                   | 0,443 | 14            |                   | 0,174 | 14           |                     | 0,962                    | 15         |                           | 0,108        | 11           |                     | 0,548                    | 11         |                             | 0,605        | 14         |                     | 0,655 | 14       |                     | 0,242 |              |
| <b>HTG</b>                      |                 |                   | 0,519 |               |                   | 0,640 |              |                     | 0,887                    |            |                           | 0,830        |              |                     | 0,558                    |            |                             | 0,089**      |            |                     | 0,925 |          |                     | 0,413 |              |
| <b>Não</b>                      | 17              | 218,43±<br>129,78 |       | 16            | 158,31±<br>158,31 |       | 16           | 995,63±<br>877,80   |                          | <b>17</b>  | <b>137,41±<br/>160,23</b> |              | 10           | 1356,10±<br>1164,19 |                          | 14         | 669,76±<br>1035,25          |              | 16         | 1948,00±<br>2104,68 |       | 16       | 1428,03±<br>2401,23 |       |              |
| <b>Sim</b>                      | 4               | 175,00±<br>11,49  |       | 4             | 122,30±<br>30,70  |       | 3            | 918,67±<br>607,57   |                          | <b>4</b>   | <b>118,83±<br/>112,86</b> |              | 2            | 1886,00±<br>721,25  |                          | 3          | 37,30±<br>32,54             |              | 3          | 2070,67±<br>1606,02 |       | 4        | 397,95±<br>407,83   |       |              |
| <b>Ant. de PS</b>               |                 |                   | 0,503 |               |                   | 0,300 |              |                     | 0,347                    |            |                           | 0,318        |              |                     | 0,303                    |            |                             | 0,946        |            |                     | 0,379 |          |                     | 0,340 |              |
| <b>Não</b>                      | 8               | 234,70±<br>159,34 |       | 8             | 116,50±<br>54,85  |       | 7            | 1194,86±<br>1051,48 |                          | <b>8</b>   | <b>94,68±<br/>62,56</b>   |              | 5            | 1861,00±<br>1455,19 |                          | 6          | 579,48±<br>858,68           |              | 7          | 2448,43±<br>2990,49 |       | 8        | 1869,23±<br>3641,00 |       |              |
| <b>Sim</b>                      | 12              | 196,62±<br>90,56  |       | 11            | 176,47±<br>172,31 |       | 11           | 800,09±<br>686,01   |                          | <b>12</b>  | <b>166,23±<br/>188,84</b> |              | 6            | 1108,67±<br>795,89  |                          | 11         | 546,52±<br>1059,82          |              | 11         | 1555,36±<br>1146,31 |       | 11       | 854,34±<br>782,59   |       |              |
| <b>Dimensão</b>                 |                 |                   | -     |               |                   | -     |              |                     | -                        |            |                           | -            |              |                     | -                        |            |                             | -            |            |                     | -     |          |                     | -     |              |
| <b>&lt;10mm</b>                 | 0               | -                 |       | 0             | -                 |       | 0            | -                   |                          | 0          | -                         |              | 0            | -                   |                          | 0          | -                           |              | 0          | -                   |       | 0        | -                   |       |              |
| <b>≥10mm</b>                    | 21              | 210,24±<br>117,47 |       | 20            | 151,11±<br>132,71 |       | 19           | 983,47±<br>827,02   |                          | <b>21</b>  | <b>133,87±<br/>150,02</b> |              | 12           | 1444,42±<br>1094,88 |                          | 17         | 558,15±<br>965,76           |              | 19         | 1967,37±<br>1995,02 |       | 20       | 1222,01±<br>2181,05 |       |              |
| <b>Displasia</b>                |                 |                   | -     |               |                   | -     |              |                     | -                        |            |                           | -            |              |                     | -                        |            |                             | -            |            |                     | -     |          |                     | -     |              |
| <b>Não</b>                      | 21              | 210,24±<br>117,47 |       | 20            | 151,11±<br>132,71 |       | 19           | 983,47±<br>827,02   |                          | <b>20</b>  | <b>140,56±<br/>150,67</b> |              | 12           | 1444,42±<br>1094,88 |                          | 16         | 589,34±<br>988,55           |              | 19         | 1967,27±<br>1995,02 |       | 20       | 1222,05±<br>2181,05 |       |              |
| <b>Sim</b>                      | 0               | -                 |       | 0             | -                 |       | 0            | -                   |                          | 1          | 0                         |              | 0            | -                   |                          | 1          | 59,10                       |              | 0          | -                   |       | 0        | 0                   |       |              |
| <b>Presença de AC síncronos</b> |                 |                   | 0,266 |               |                   | 0,387 |              |                     | 0,275                    |            |                           | 0,391        |              |                     | 0,455                    |            |                             | 0,455        |            |                     | 0,694 |          |                     | 0,389 |              |
| <b>Não</b>                      | 17              | 224,38±<br>121,12 |       | 16            | 164,35±<br>144,18 |       | 15           | 873,80±<br>569,12   |                          | <b>17</b>  | <b>147,89±<br/>162,88</b> |              | 10           | 1154,10±<br>624,36  |                          | 15         | 624,60±<br>1012,78          |              | 15         | 2064,20±<br>2129,39 |       | 16       | 1438,31±<br>2398,67 |       |              |
| <b>Sim</b>                      | 4               | 150,15±<br>88,42  |       | 4             | 98,15±<br>54,14   |       | 4            | 1394,75±<br>1518,75 |                          | <b>4</b>   | <b>74,25±<br/>51,91</b>   |              | 2            | 2896,00±<br>2149,60 |                          | 2          | 59,80±<br>0,14              |              | 4          | 1604,25±<br>1580,47 |       | 4        | 356,80±<br>334,31   |       |              |
| <b>Nº AC Síncronos</b>          | 18              |                   | 0,542 | 17            |                   | 0,446 | 16           |                     | <b>0,049<br/>(0,500)</b> | 18         |                           | 0,232        | 9            |                     | <b>0,021<br/>(0,744)</b> | 14         |                             | 0,703        | 16         |                     | 0,739 | 17       |                     | 0,320 |              |
| <b>Localização</b>              |                 |                   | 0,870 |               |                   | 0,776 |              |                     | -                        |            |                           | 0,433        |              |                     | -                        |            |                             | 0,433        |            |                     | -     |          |                     | 0,891 |              |
| <b>Direito</b>                  | 15              | 217,53±<br>135,92 |       | 14            | 146,89±<br>123,87 |       | 14           | 694,64±<br>411,18   |                          | <b>15</b>  | <b>100,82±<br/>133,98</b> |              | 10           | 1052,10±<br>460,84  |                          | 12         | 760,89±<br>1096,70          |              | 14         | 1781,50±<br>2259,28 |       | 14       | 1273,54±<br>2565,33 |       |              |
| <b>Transverso</b>               | 4               | 203,00±<br>65,37  |       | 4             | 188,38±<br>203,10 |       | 4            | 2008,00±<br>1257,51 |                          | <b>4</b>   | <b>235,70±<br/>193,95</b> |              | 1            | 4416,00             |                          | 3          | 101,97±<br>61,89            |              | 4          | 2395,50±<br>1045,14 |       | 4        | 1403,13±<br>1045,10 |       |              |
| <b>Esquerdo</b>                 | 2               | 170,00±<br>16,97  |       | 2             | 106,10±<br>39,46  |       | 1            | 929,00              |                          | <b>2</b>   | <b>178,05±<br/>155,49</b> |              | 1            | 2396,00             |                          | 2          | 26,00±<br>36,77             |              | 1          | 2857,00             |       | 2        | 499,05±<br>609,46   |       |              |
| <b>SPS</b>                      |                 |                   | 0,271 |               |                   | 0,956 |              |                     | 0,878                    |            |                           | 0,389        |              |                     | 0,833                    |            |                             | 0,716        |            |                     | 0,542 |          |                     | 0,473 |              |
| <b>Não</b>                      | 12              | 235,22±<br>141,05 |       | 11            | 152,66±<br>122,30 |       | 11           | 1008,73±<br>908,79  |                          | <b>11</b>  | <b>104,85±<br/>83,86</b>  |              | 8            | 1495,13±<br>1231,61 |                          | 9          | 463,46±<br>757,52           |              | 11         | 2214,73±<br>2387,58 |       | 11       | 1549,23±<br>2876,63 |       |              |
| <b>Sim</b>                      | 9               | 176,93±<br>70,43  |       | 9             | 149,21±<br>152,08 |       | 8            | 948,75±<br>759,30   |                          | <b>10</b>  | <b>165,79±<br/>200,09</b> |              | 4            | 1343,00±<br>914,07  |                          | 11         | 642,32±<br>1160,32          |              | 8          | 1627,25±<br>1364,76 |       | 9        | 822,08±<br>791,78   |       |              |

\*Coeficiente de correlação \*\*teste de Mann-Whitney U

**Tabela VII - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo agrupada pela mediana, em Lesões da Via Serreada**

| Variável                        | L-PHA Epitelial |           | GNA Epitelial |          |          | L-PHA T CD4+ |           |          | GNA T CD4+ |           |           | L-PHA T CD8+ |           |          | GNA T CD8+ |          |          | L-PHA Treg |          |           | GNA Treg |          |           |       |
|---------------------------------|-----------------|-----------|---------------|----------|----------|--------------|-----------|----------|------------|-----------|-----------|--------------|-----------|----------|------------|----------|----------|------------|----------|-----------|----------|----------|-----------|-------|
|                                 | N (%)           |           | N (%)         |          |          | N (%)        |           |          | N (%)      |           |           | N (%)        |           |          | N (%)      |          |          | N (%)      |          |           |          |          |           |       |
|                                 | <185            | ≥185      | P             | <109     | ≥109     | P            | <838,5    | ≥838,5   | P          | <67,5     | ≥67,5     | P            | <1049     | ≥1049    | P          | <73,2    | ≥73,2    | P          | <1742,5  | ≥1742,5   | P        | <559     | ≥559      | P     |
| <b>Sexo</b>                     |                 |           | 1             |          |          | 0,387        |           |          | 0,370      |           |           | 0,010        |           |          | 1          |          |          | 0,637      |          |           | 0,370    |          |           | 0,198 |
| <b>Masculino</b>                | 5 (55,6)        | 4 (44,4)  |               | 3 (33,3) | 6 (66,7) |              | 4 (36,4)  | 7 (63,6) |            | 3 (25)    | 9 (75)    |              | 3 (50)    | 3 (50)   |            | 3 (37,5) | 5 (62,5) |            | 6 (66,7) | 3 (33,3)  |          | 6 (66,7) | 3 (33,3)  |       |
| <b>Feminino</b>                 | 6 (46,2)        | 7 (53,8)  |               | 7 (58,3) | 5 (41,7) |              | 6 (66,7)  | 3 (33,3) |            | 8 (80)    | 2 (20)    |              | 3 (42,9)  | 4 (57,1) |            | 5 (55,6) | 4 (44,4) |            | 4 (36,4) | 7 (63,6)  |          | 4 (33,3) | 8 (66,7)  |       |
| <b>Idade</b>                    | 11              | 11        | 0,024         | 10       | 11       | 0,973        | 10        | 10       | 0,857      | 11        | 11        | 0,232        | 6         | 7        | 0,736      | 8        | 9        | 0,994      | 10       | 10        | 0,456    | 10       | 11        | 0,242 |
| <b>Tabagismo</b>                |                 |           | 0,080*        |          |          | 0,670        |           |          | 0,650*     |           |           | 1            |           |          | 1          |          |          | 1          |          |           | 1        |          |           | 0,670 |
| <b>Não</b>                      | 2 (22,2)        | 7 (77,8)  |               | 5 (55,6) | 4 (44,4) |              | 3 (37,5)  | 5 (62,5) |            | 5 (55,6)  | 4 (44,4)  |              | 3 (50)    | 3 (50)   |            | 3 (42,9) | 4 (57,1) |            | 4 (50)   | 4 (50)    |          | 6 (55,6) | 4 (44,4)  |       |
| <b>Sim</b>                      | 9 (69,2)        | 4 (30,8)  |               | 5 (41,7) | 7 (58,3) |              | 7 (58,3)  | 5 (41,7) |            | 6 (46,2)  | 7 (53,8)  |              | 3 (42,0)  | 4 (57,1) |            | 5 (50)   | 5 (50)   |            | 6 (50)   | 6 (50)    |          | 5 (41,7) | 7 (58,3)  |       |
| <b>IMC</b>                      | 7               | 9         | 0,415         | 7        | 8        | 0,113        | 8         | 7        | 0,811      | 11        | 5         | 0,600        | 6         | 6        | 0,630      | 5        | 6        | 0,651      | 8        | 7         | 0,195    | 9        | 6         | 0,720 |
| <b>HTG</b>                      |                 |           | 0,09*         |          |          | 0,586        |           |          | 1*         |           |           | 1            |           |          | 0,462      |          |          | 0,082      |          |           | 1        |          |           | 0,311 |
| <b>Não</b>                      | 7 (38,9)        | 11 (61,1) |               | 9 (52,9) | 8 (47,1) |              | 9 (52,9)  | 8 (47,1) |            | 9 (50)    | 9 (50)    |              | 6 (54,5)  | 5 (45,5) |            | 5 (35,7) | 9 (64,3) |            | 9 (52,9) | 8 (47,1)  |          | 7 (41,2) | 10 (58,8) |       |
| <b>Sim</b>                      | 4 (100)         | 0 (0)     |               | 1 (25)   | 3 (75)   |              | 1 (33,3)  | 2 (66,7) |            | 2 (50)    | 2 (50)    |              | 0 (0)     | 2 (100)  |            | 3 (100)  | 0 (0)    |            | 1 (33,3) | 2 (66,7)  |          | 3 (75)   | 1 (25)    |       |
| <b>Ant. de PS</b>               |                 |           | 0,080         |          |          | 1            |           |          | 0,370      |           |           | 1            |           |          | 0,567      |          |          | 0,620      |          |           | 1        |          |           | 0,653 |
| <b>Não</b>                      | 2 (22,2)        | 7 (77,8)  |               | 4 (44,4) | 5 (55,6) |              | 3 (37,5)  | 5 (62,5) |            | 4 (44,4)  | 5 (55,6)  |              | 2 (33,3)  | 4 (66,7) |            | 2 (33,3) | 4 (66,7) |            | 4 (50)   | 4 (50)    |          | 5 (55,6) | 4 (44,4)  |       |
| <b>Sim</b>                      | 8 (66,7)        | 4 (33,3)  |               | 6 (54,5) | 5 (45,5) |              | 7 (63,6)  | 4 (36,4) |            | 6 (50)    | 6 (50)    |              | 4 (66,7)  | 2 (33,3) |            | 6 (54,5) | 5 (45,5) |            | 6 (54,5) | 5 (45,5)  |          | 4 (36,4) | 7 (63,6)  |       |
| <b>Dimensão</b>                 |                 |           | -             |          |          | -            |           |          | -          |           |           | -            |           |          | -          |          |          | -          |          |           | -        |          |           | -     |
| <b>&lt;10mm</b>                 | 0 (0)           | 0 (0)     |               | 0 (0)    | 0 (0)    |              | 0 (0)     | 0 (0)    |            | 0 (0)     | 0 (0)     |              | 0 (0)     | 0 (0)    |            | 0 (0)    | 0 (0)    |            | 0 (0)    | 0 (0)     |          | 0 (0)    | 0 (0)     |       |
| <b>≥10mm</b>                    | 11 (52,4)       | 10 (47,6) |               | 9 (45)   | 11 (55)  |              | 10 (52,6) | 9 (47,4) |            | 11 (52,4) | 10 (47,6) |              | 5 (41,7)  | 7 (58,3) |            | 8 (47,1) | 9 (52,9) |            | 9 (47,4) | 10 (52,6) |          | 9 (45)   | 11 (55)   |       |
| <b>Displasia</b>                |                 |           | -             |          |          | -            |           |          | -          |           |           | 1            |           |          | -          |          |          | 0,471      |          |           | -        |          |           | -     |
| <b>Não</b>                      | 11 (52,4)       | 10 (47,6) |               | 9 (45)   | 11 (55)  |              | 10 (52,6) | 9 (47,4) |            | 10 (50)   | 10 (50)   |              | 5 (41,7)  | 7 (58,3) |            | 7 (43,8) | 9 (56,3) |            | 9 (47,4) | 10 (52,6) |          | 9 (45)   | 11 (55)   |       |
| <b>Sim</b>                      | 0 (0)           | 0 (0)     |               | 0 (0)    | 0 (0)    |              | 0 (0)     | 0 (0)    |            | 1 (100)   | 0 (0)     |              | 0 (0)     | 0 (0)    |            | 1 (100)  | 0 (0)    |            | 0 (0)    | 0 (0)     |          | 0 (0)    | 0 (0)     |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b> |                 |           | 1             |          |          | 0,635        |           |          | 1          |           |           | 1            |           |          | 1          |          |          | 0,206      |          |           | 1        |          |           | 0,149 |
| <b>Não</b>                      | 8 (47,1)        | 9 (52,9)  |               | 7 (43,8) | 9 (56,3) |              | 8 (53,3)  | 7 (46,7) |            | 8 (47,1)  | 9 (52,9)  |              | 5 (50)    | 5 (50)   |            | 6 (40)   | 9 (60)   |            | 7 (46,7) | 8 (53,3)  |          | 6 (37,5) | 10 (62,5) |       |
| <b>Sim</b>                      | 3 (60)          | 2 (40)    |               | 3 (60)   | 2 (40)   |              | 2 (40)    | 3 (60)   |            | 3 (60)    | 2 (40)    |              | 1 (33,3)  | 2 (66,7) |            | 2 (100)  | 0 (0)    |            | 3 (60)   | 2 (40)    |          | 4 (80)   | 1 (20)    |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>          | 10              | 9         | 0,898         | 9        | 9        | 0,807        | 9         | 8        | 0,380      | 8         | 11        | 0,168        | 5         | 5        | 0,284      | 8        | 6        | 0,197      | 7        | 10        | 0,884    | 8        | 10        | 0,073 |
| <b>Localização</b>              |                 |           | -             |          |          | -            |           |          | -          |           |           | -            |           |          | -          |          |          | -          |          |           | -        |          |           | -     |
| <b>Direito</b>                  | 7 (43,8)        | 9 (56,3)  |               | 6 (40)   | 9 (60)   |              | 10 (66,7) | 5 (33,3) |            | 10 (66,7) | 5 (33,3)  |              | 10 (62,5) | 6 (37,5) |            | 6 (54,5) | 5 (45,5) |            | 5 (41,7) | 7 (58,3)  |          | 9 (60)   | 6 (40)    |       |
| <b>Transverso</b>               | 2 (50)          | 2 (50)    |               | 3 (75)   | 1 (25)   |              | 0 (0)     | 4 (100)  |            | 0 (0)     | 4 (100)   |              | 1 (25)    | 3 (75)   |            | 0 (0)    | 1 (100)  |            | 1 (33,3) | 2 (66,7)  |          | 1 (25)   | 3 (75)    |       |
| <b>Esquerdo</b>                 | 2 (100)         | 0 (0)     |               | 1 (50)   | 1 (50)   |              | 0 (0)     | 1 (100)  |            | 0 (0)     | 1 (100)   |              | 0 (0)     | 2 (100)  |            | 0 (0)    | 1 (100)  |            | 2 (100)  | 0 (0)     |          | 0 (0)    | 1 (100)   |       |
| <b>Adenocarcinoma</b>           |                 |           | 1*            |          |          | 0,476        |           |          | 1*         |           |           | 1            |           |          | 0,462      |          |          | -          |          |           | 1        |          |           | 0,476 |
| <b>Não</b>                      | 11 (52,4)       | 10 (47,6) |               | 9 (45)   | 11 (55)  |              | 10 (52,6) | 9 (47,4) |            | 11 (52,4) | 10 (47,6) |              | 5 (41,7)  | 7 (58,3) |            | 8 (47,1) | 9 (52,9) |            | 9 (47,4) | 10 (52,6) |          | 9 (45)   | 11 (55)   |       |
| <b>Sim</b>                      | 0 (0)           | 1 (100)   |               | 1 (100)  | 0 (0)    |              | 0 (0)     | 1 (100)  |            | 0 (0)     | 1 (100)   |              | 1 (100)   | 0 (0)    |            | 0 (0)    | 0 (0)    |            | 1 (100)  | 0 (0)     |          | 1 (100)  | 0 (0)     |       |
| <b>SPS</b>                      |                 |           | 0,080         |          |          | 0,670        |           |          | 1          |           |           | 1            |           |          | 1          |          |          | 0,637      |          |           | 1        |          |           | 1     |
| <b>Não</b>                      | 4 (30,8)        | 9 (69,2)  |               | 5 (41,7) | 7 (58,3) |              | 6 (50)    | 6 (50)   |            | 6 (50)    | 6 (50)    |              | 4 (44,4)  | 5 (55,6) |            | 3 (37,5) | 5 (62,5) |            | 6 (50)   | 6 (50)    |          | 6 (50)   | 6 (50)    |       |
| <b>Sim</b>                      | 7 (77,8)        | 2 (22,2)  |               | 5 (55,6) | 4 (44,4) |              | 4 (50)    | 4 (50)   |            | 5 (50)    | 5 (50)    |              | 2 (50)    | 2 (50)   |            | 5 (55,6) | 4 (44,4) |            | 4 (50)   | 4 (50)    |          | 4 (44,4) | 5 (55,6)  |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste de Mann-Whitney U

**Tabela VIII - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo agrupada por mediana, em Lesões Serreadas Sésseis**

| Variável                 | L-PHA Epitelial |          | GNA Epitelial |           | L-PHA T CD4+ |          | GNA T CD4+ |          | L-PHA T CD8+ |          | GNA T CD8+ |          | L-PHA Treg |          | GNA Treg |          |   |       |   |   |       |   |   |       |
|--------------------------|-----------------|----------|---------------|-----------|--------------|----------|------------|----------|--------------|----------|------------|----------|------------|----------|----------|----------|---|-------|---|---|-------|---|---|-------|
|                          | <185            | ≥185     | <109          | ≥109      | <838,5       | ≥838,5   | <67,5      | ≥67,5    | <1049        | ≥1049    | <73,2      | ≥73,2    | <1742,5    | ≥1742,5  | <559     | ≥559     |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Sexo                     |                 |          |               |           |              |          |            |          |              |          |            |          |            |          |          |          |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Masculino                | 3 (42,9)        | 4 (57,1) | 2 (28,6)      | 5 (71,4)  | 5 (71,4)     | 2 (28,6) | 2 (22,2)   | 7 (77,8) | 3 (60)       | 2 (40)   | 2 (28,6)   | 6 (71,4) | 2 (28,6)   | 6 (71,4) | 5 (71,4) | 2 (28,6) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Feminino                 | 4 (44,4)        | 5 (55,6) | 4 (44,4)      | 5 (55,6)  | 2 (28,6)     | 5 (71,4) | 7 (87,5)   | 1 (12,5) | 1 (20)       | 4 (80)   | 5 (71,4)   | 2 (28,6) | 5 (71,4)   | 2 (28,6) | 3 (33,3) | 6 (66,7) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Idade                    | 7               | 9        | 0,307         | 6         | 10           | 0,603    | 7          | 7        | 0,960        | 9        | 8          | 0,529    | 4          | 6        | 0,852    | 7        | 7 | 0,802 | 7 | 7 | 0,215 | 8 | 8 | 0,740 |
| Tabagismo                |                 |          | 0,358         | 1         | 1            | 0,592    | 1          | 1        | 0,576        | 1        | 1          | 0,192    | 1          | 1        | 0,559    | 1        | 1 | 0,608 | 1 | 1 | 0,608 | 1 | 1 | 0,608 |
| Não                      | 2 (28,6)        | 5 (71,4) | 3 (42,9)      | 4 (57,1)  | 2 (33,3)     | 4 (66,7) | 4 (57,1)   | 3 (42,9) | 2 (40)       | 3 (60)   | 3 (50)     | 3 (50)   | 3 (50)     | 3 (50)   | 4 (57,1) | 3 (42,9) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Sim                      | 5 (55,6)        | 4 (44,4) | 3 (33,3)      | 6 (66,7)  | 5 (62,5)     | 3 (37,5) | 5 (50)     | 5 (50)   | 2 (40)       | 3 (60)   | 4 (50)     | 4 (50)   | 4 (50)     | 4 (50)   | 4 (44,4) | 5 (55,6) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| IMC                      | 5               | 7        | 0,212         | 5         | 7            | 0,144    | 6          | 5        | 0,548        | 9        | 4          | 0,691    | 4          | 5        | 0,402    | 5        | 5 | 0,353 | 6 | 5 | 0,523 | 7 | 5 | 0,653 |
| HTG                      |                 |          | 0,063         | 1         | 1            | 0,576    | 1          | 1        | 0,576        | 1        | 1          | 0,192    | 1          | 1        | 0,559    | 1        | 1 | 0,608 | 1 | 1 | 0,608 | 1 | 1 | 0,608 |
| Não                      | 4 (30,8)        | 9 (69,2) | 5 (38,5)      | 8 (61,5)  | 6 (50)       | 6 (50)   | 8 (57,1)   | 6 (42,9) | 4 (44,4)     | 5 (55,6) | 4 (36,4)   | 7 (63,6) | 6 (50)     | 6 (50)   | 6 (46,2) | 7 (53,8) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Sim                      | 3 (100)         | 0 (0)    | 1 (33,3)      | 2 (66,7)  | 1 (50)       | 1 (50)   | 1 (33,3)   | 2 (66,7) | 0 (0)        | 1 (100)  | 3 (100)    | 0 (0)    | 1 (50)     | 1 (50)   | 2 (66,7) | 1 (33,3) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Ant. de PS               |                 |          | 0,011         | 0,307     | 1            | 0,620    | 0,524      | 0,559    | 1            | 0,608    | 0,524      | 0,559    | 1          | 0,608    | 0,524    | 0,559    |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Não                      | 0 (0)           | 6 (100)  | 1 (16,7)      | 5 (83,3)  | 2 (40)       | 3 (60)   | 4 (66,7)   | 2 (33,3) | 1 (20)       | 4 (80)   | 1 (25)     | 3 (75)   | 2 (40)     | 3 (60)   | 4 (66,7) | 2 (33,3) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Sim                      | 7 (70)          | 3 (30)   | 5 (50)        | 5 (50)    | 5 (55,6)     | 4 (44,4) | 5 (45,5)   | 6 (54,5) | 3 (60)       | 2 (40)   | 6 (60)     | 4 (40)   | 5 (55,6)   | 4 (44,4) | 4 (40)   | 6 (60)   |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Dimensão                 |                 |          | -             | -         | -            | -        | -          | -        | -            | -        | -          | -        | -          | -        | -        | -        |   |       |   |   |       |   |   |       |
| <10mm                    | 0 (0)           | 0 (0)    | 0 (0)         | 0 (0)     | 0 (0)        | 0 (0)    | 0 (0)      | 0 (0)    | 0 (0)        | 0 (0)    | 0 (0)      | 0 (0)    | 0 (0)      | 0 (0)    | 0 (0)    |          |   |       |   |   |       |   |   |       |
| ≥10mm                    | 7 (43,8)        | 9 (56,3) | 6 (37,5)      | 10 (62,5) | 7 (50)       | 7 (50)   | 9 (52,9)   | 8 (47,1) | 4 (40)       | 6 (60)   | 7 (50)     | 7 (50)   | 7 (50)     | 7 (50)   | 8 (50)   | 8 (50)   |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Displasia                |                 |          | -             | -         | -            | -        | -          | -        | 1            | -        | -          | -        | 1          | -        | -        |          |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Não                      | 7 (43,8)        | 9 (56,3) | 6 (37,5)      | 10 (62,5) | 7 (50)       | 7 (50)   | 8 (50)     | 8 (50)   | 4 (40)       | 6 (60)   | 6 (46,2)   | 7 (53,8) | 7 (50)     | 7 (50)   | 8 (50)   | 8 (50)   |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Sim                      | 0 (0)           | 0 (0)    | 0 (0)         | 0 (0)     | 0 (0)        | 0 (0)    | 1 (100)    | 0 (0)    | 0 (0)        | 0 (0)    | 1 (100)    | 0 (0)    | 0 (0)      | 0 (0)    | 0 (0)    |          |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Presença de AC síncronos |                 |          | 1             | 1         | 1            | 0,471    | 1          | 0,467    | 1            | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        | 0,467    |          |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Não                      | 6 (42,9)        | 8 (57,1) | 5 (35,7)      | 9 (64,3)  | 6 (50)       | 6 (50)   | 7 (46,7)   | 8 (53,3) | 4 (44,4)     | 5 (55,6) | 6 (46,2)   | 7 (53,8) | 6 (50)     | 6 (50)   | 6 (42,9) | 8 (57,1) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Sim                      | 1 (50)          | 1 (50)   | 1 (50)        | 1 (50)    | 1 (50)       | 1 (50)   | 2 (100)    | 0 (0)    | 0 (0)        | 1 (100)  | 1 (100)    | 0 (0)    | 1 (50)     | 1 (50)   | 2 (100)  | 0 (0)    |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Nº AC Síncronos          | 6               | 7        | 0,867         | 5         | 8            | 0,546    | 6          | 5        | 0,693        | 6        | 8          | 0,185    | 3          | 4        | 0,437    | 7        | 4 | 0,479 | 4 | 7 | 0,919 | 6 | 7 | 0,195 |
| Localização da Lesão     |                 |          | -             | -         | -            | -        | -          | -        | -            | -        | -          | -        | -          | -        | -        |          |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Direito                  | 4 (36,4)        | 7 (63,6) | 3 (27,3)      | 8 (72,7)  | 7 (70)       | 3 (30)   | 8 (66,7)   | 4 (33,3) | 4 (50)       | 4 (50)   | 4 (40)     | 6 (60)   | 6 (60)     | 4 (40)   | 6 (54,5) | 5 (45,5) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Transverso               | 1 (33,3)        | 2 (66,7) | 2 (66,7)      | 1 (33,3)  | 0 (0)        | 3 (100)  | 1 (33,3)   | 2 (66,7) | 0 (0)        | 1 (100)  | 1 (50)     | 1 (50)   | 1 (33,3)   | 2 (66,7) | 1 (33,3) | 2 (66,7) |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Esquerdo                 | 2 (100)         | 0 (0)    | 1 (50)        | 1 (50)    | 0 (0)        | 1 (100)  | 0 (0)      | 2 (100)  | 0 (0)        | 1 (100)  | 2 (100)    | 0 (0)    | 0 (0)      | 1 (100)  | 1 (50)   | 1 (50)   |   |       |   |   |       |   |   |       |
| SPS                      |                 |          | 0,041         | 0,608     | 1            | 0,592    | 1          | 0,592    | 1            | 1        | 1          | 0,592    | 1          | 1        | 0,592    |          |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Não                      | 1 (12,5)        | 7 (87,5) | 2 (25)        | 6 (75)    | 3 (42,9)     | 4 (57,1) | 4 (50)     | 4 (50)   | 2 (33,3)     | 4 (66,7) | 2 (33,3)   | 4 (66,7) | 3 (42,9)   | 4 (57,1) | 4 (50)   | 4 (50)   |   |       |   |   |       |   |   |       |
| Sim                      | 6 (75)          | 2 (25)   | 4 (50)        | 4 (50)    | 4 (57,1)     | 3 (42,9) | 5 (55,6)   | 4 (44,4) | 2 (50)       | 2 (50)   | 5 (62,5)   | 3 (37,5) | 4 (57,1)   | 3 (42,9) | 4 (50)   | 4 (50)   |   |       |   |   |       |   |   |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste de Mann-Whitney U

**Tabela IX - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por Citometria de Fluxo agrupada por mediana, em Pólipos Serreados**

| Variável                        | L-PHA Epitelial |           | GNA Epitelial |           | L-PHA T CD4+    |             | GNA T CD4+      |                 | L-PHA T CD8+   |            | GNA T CD8+     |            | L-PHA Treg       |              | GNA Treg      |           |   |       |   |    |       |   |    |       |
|---------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-----------------|-------------|-----------------|-----------------|----------------|------------|----------------|------------|------------------|--------------|---------------|-----------|---|-------|---|----|-------|---|----|-------|
|                                 | <185<br>N (%)   | ≥185<br>P | <109<br>N (%) | ≥109<br>P | <838,5<br>N (%) | ≥838,5<br>P | <67,5<br>N (%)  | ≥67,5<br>P      | <1049<br>N (%) | ≥1049<br>P | <73,2<br>N (%) | ≥73,2<br>P | <1742,5<br>N (%) | ≥1742,5<br>P | <559<br>N (%) | ≥559<br>P |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Sexo</b>                     |                 | 1         |               | 0,406     |                 | 0,370       |                 | <b>0,030</b>    |                | 1          |                | 0,637      |                  | 0,179        |               | 0,175     |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Masculino</b>                | 5 (55,6)        | 4 (44,4)  | 3 (33,3)      | 6 (66,7)  | 6 (66,7)        | 3 (33,3)    | <b>8 (80)</b>   | <b>2 (20)</b>   | 3 (50)         | 3 (50)     | 3 (37,5)       | 5 (62,5)   | 6 (66,7)         | 3 (33,3)     | 6 (66,7)      | 3 (33,3)  |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Feminino</b>                 | 6 (50)          | 6 (50)    | 6 (54,5)      | 5 (45,5)  | 4 (40)          | 6 (60)      | <b>3 (27,3)</b> | <b>8 (72,7)</b> | 2 (33,3)       | 4 (66,7)   | 5 (55,6)       | 4 (44,4)   | 3 (30)           | 7 (70)       | 3 (27,3)      | 8 (72,7)  |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Idade</b>                    | <b>11</b>       | <b>10</b> | <b>0,034</b>  | 9         | 11              | 0,700       | 10              | 9               | 0,865          | 11         | 10             | 0,101      | 5                | 7            | 0,944         | 8         | 9 | 0,994 | 9 | 10 | 0,240 | 9 | 11 | 0,380 |
| <b>Tabagismo</b>                |                 | 0,080     |               | 1         |                 | 0,650       |                 | 0,650           |                | 1          |                | 0,659      |                  | 1            |               | 1         |   | 1     |   | 1  |       | 1 |    |       |
| <b>Não</b>                      | 2 (25)          | 6 (75)    | 4 (50)        | 4 (50)    | 3 (42,9)        | 4 (57,1)    | 5 (62,5)        | 3 (37,5)        | 2 (40)         | 3 (60)     | 3 (42,9)       | 4 (57,1)   | 3 (42,9)         | 4 (57,1)     | 4 (50)        | 4 (50)    |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Sim</b>                      | 9 (69,2)        | 4 (30,8)  | 5 (41,8)      | 7 (58,3)  | 7 (58,3)        | 5 (41,7)    | 6 (46,2)        | 7 (53,8)        | 3 (42,9)       | 4 (57,1)   | 5 (50)         | 5 (50)     | 6 (50)           | 6 (50)       | 5 (41,7)      | 7 (58,3)  |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>IMC</b>                      | 7               | 8         | 0,340         | 6         | 8               | 0,151       | 8               | 6               | 0,696          | 11         | 4              | 0,403      | 5                | 6            | 0,761         | 5         | 6 | 0,651 | 7 | 7  | 0,156 | 8 | 6  | 0,809 |
| <b>HTG</b>                      |                 | 0,090     |               | 0,591     |                 | 0,582       |                 | 1               |                | 0,470      |                | 0,082      |                  | 1            |               | 0,285     |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Não</b>                      | 7 (41,2)        | 10 (58,8) | 8 (50)        | 8 (50)    | 9 (56,3)        | 7 (43,8)    | 9 (52,9)        | 8 (47,1)        | 5 (50)         | 5 (50)     | 5 (37,5)       | 9 (64,3)   | 8 (50)           | 8 (50)       | 6 (37,5)      | 10 (62,5) |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Sim</b>                      | 4 (100)         | 0 (0)     | 1 (25)        | 3 (75)    | 1 (33,3)        | 2 (66,7)    | 2 (50)          | 2 (50)          | 0 (0)          | 2 (100)    | 3 (100)        | 0 (0)      | 1 (33,3)         | 2 (66,7)     | 3 (75)        | 1 (25)    |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Ant. de PS</b>               |                 | 0,170     |               | 0,650     |                 | 0,630       |                 | 1               |                | 0,242      |                | 0,620      |                  | 1            |               | 0,658     |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Não</b>                      | 2 (25)          | 6 (75)    | 3 (37,5)      | 5 (62,5)  | 3 (42,9)        | 4 (57,1)    | 4 (50)          | 4 (50)          | 1 (20)         | 4 (80)     | 2 (33,3)       | 4 (66,7)   | 3 (42,9)         | 4 (57,1)     | 4 (50)        | 4 (50)    |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Sim</b>                      | 8 (66,7)        | 4 (33,3)  | 6 (54,5)      | 5 (45,5)  | 7 (63,6)        | 4 (36,4)    | 6 (50)          | 6 (50)          | 4 (66,7)       | 2 (33,3)   | 6 (54,5)       | 5 (45,5)   | 6 (54,5)         | 5 (45,5)     | 4 (36,4)      | 7 (63,6)  |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Dimensão</b>                 |                 | -         |               | -         |                 | -           |                 | -               |                | -          |                | -          |                  | -            |               | -         |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>&lt;10mm</b>                 | 0 (0)           | 0 (0)     | 0 (0)         | 0 (0)     | 0 (0)           | 0 (0)       | 0 (0)           | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)      | 0 (0)          | 0 (0)      | 0 (0)            | 0 (0)        | 0 (0)         | 0 (0)     |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>≥10mm</b>                    | 11 (52,4)       | 10 (47,6) | 9 (45)        | 11 (55)   | 10 (52,6)       | 9 (47,4)    | 11 (52,4)       | 10 (47,6)       | 5 (41,7)       | 7 (58,3)   | 8 (47,1)       | 9 (52,9)   | 9 (47,4)         | 10 (52,6)    | 9 (45)        | 11 (55)   |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Displasia</b>                |                 | -         |               | -         |                 | -           |                 | 1               |                | -          |                | 0,471      |                  | -            |               | -         |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Não</b>                      | 11 (52,4)       | 10 (47,6) | 9 (45)        | 11 (55)   | 10 (52,6)       | 9 (47,4)    | 10 (50)         | 10 (50)         | 5 (41,7)       | 7 (58,3)   | 7 (43,8)       | 9 (56,3)   | 9 (47,4)         | 10 (52,6)    | 9 (45)        | 11 (55)   |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Sim</b>                      | 0 (0)           | 0 (0)     | 0 (0)         | 0 (0)     | 0 (0)           | 0 (0)       | 1 (100)         | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)      | 1 (100)        | 0 (0)      | 0 (0)            | 0 (0)        | 0 (0)         | 0 (0)     |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b> |                 | 0,586     |               | 1         |                 | 1           |                 | 0,586           |                | 0,470      |                | 0,206      |                  | 1            |               | 0,285     |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Não</b>                      | 8 (47,1)        | 9 (52,9)  | 7 (43,8)      | 9 (56,3)  | 8 (53,3)        | 7 (46,7)    | 8 (47,1)        | 9 (52,9)        | 5 (50)         | 5 (50)     | 6 (40)         | 9 (60)     | 7 (46,7)         | 8 (53,3)     | 6 (37,5)      | 10 (62,5) |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Sim</b>                      | 3 (75)          | 1 (25)    | 2 (50)        | 2 (20)    | 2 (50)          | 2 (50)      | 3 (75)          | 1 (25)          | 0 (0)          | 2 (100)    | 2 (100)        | 0 (0)      | 2 (50)           | 2 (50)       | 3 (75)        | 1 (25)    |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>NºAC Síncronos</b>           | 10              | 8         | 0,125         | 8         | 9               | 0,908       | 9               | 7               | 0,453          | 8          | 10             | 0,126      | 4                | 5            | 0,189         | 8         | 6 | 0,197 | 6 | 10 | 1     | 7 | 10 | 0,117 |
| <b>Localização</b>              |                 | -         |               | -         |                 | -           |                 | -               |                | -          |                | -          |                  | -            |               | -         |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Direito</b>                  | 7 (46,7)        | 8 (53,3)  | 5 (55,7)      | 9 (64,3)  | 10 (71,4)       | 4 (28,6)    | 10 (66,7)       | 5 (33,3)        | 5 (50)         | 5 (50)     | 5 (41,7)       | 7 (58,3)   | 8 (57,1)         | 6 (42,9)     | 7 (50)        | 7 (50)    |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Transverso</b>               | 2 (50)          | 2 (50)    | 3 (75)        | 1 (25)    | 0 (0)           | 4 (100)     | 1 (25)          | 3 (75)          | 0 (0)          | 1 (100)    | 1 (33,3)       | 2 (66,7)   | 1 (25)           | 3 (75)       | 1 (25)        | 3 (75)    |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Esquerdo</b>                 | 2 (100)         | 0 (0)     | 1 (50)        | 1 (50)    | 0 (0)           | 1 (100)     | 0 (0)           | 2 (100)         | 0 (0)          | 1 (100)    | 2 (100)        | 0 (0)      | 0 (0)            | 1 (100)      | 1 (50)        | 1 (50)    |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>SPS</b>                      |                 | 0,080     |               | 0,653     |                 | 1           |                 | 1               |                | 1          |                | 0,637      |                  | 1            |               | 1         |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Não</b>                      | 4 (33,3)        | 8 (66,7)  | 4 (36,4)      | 7 (63,6)  | 6 (54,5)        | 5 (45,5)    | 6 (54,4)        | 5 (45,5)        | 3 (37,5)       | 5 (62,5)   | 3 (37,5)       | 5 (62,5)   | 5 (45,5)         | 6 (54,5)     | 5 (45,5)      | 6 (54,5)  |   |       |   |    |       |   |    |       |
| <b>Sim</b>                      | 7 (77,8)        | 2 (22,2)  | 5 (55,6)      | 4 (44,4)  | 4 (50)          | 4 (50)      | 5 (50)          | 5 (50)          | 2 (50)         | 2 (50)     | 5 (55,6)       | 4 (44,4)   | 4 (50)           | 4 (50)       | 4 (44,4)      | 5 (55,6)  |   |       |   |    |       |   |    |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*teste de Mann-Whitney U

**Tabela X - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica, em Lesões da Via Serreada**

| Variável                         | RT-qPCR Gene MGAT5 |  |                   | L-PHA Epitelial |           |       | GNA epitelial |           |         | L-PHA Estromal |           |       | GNA estromal |           |       |
|----------------------------------|--------------------|--|-------------------|-----------------|-----------|-------|---------------|-----------|---------|----------------|-----------|-------|--------------|-----------|-------|
|                                  | n                  | Média  | p                 | n               | Média     | p     | n             | Média     | p       | n              | Média     | p     | n            | Média     | p     |
| <b>Sexo</b>                      |                    |  | 0,124             |                 |           | 0,338 |               |           | 0,387   |                |           | 0,628 |              |           | 0,943 |
| Masculino                        | 16                 | 3,83x10 <sup>-4</sup> ±5,97x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 0,92±0,92 |       | 6             | 1,17±1,13 |         | 6              | 0,83±0,52 |       | 6            | 1,54±1,14 |       |
| Feminino                         | 17                 | 1,35x10 <sup>-4</sup> ±1,31x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,42±0,80 |       | 6             | 0,67±0,75 |         | 6              | 1,00±0,63 |       | 6            | 1,58±0,80 |       |
| <b>Idade</b>                     | 33                 |  | 0,440             | 12              |           | 0,263 | 12            |           | 0,650   | 12             |           | 0,412 | 12           |           | 0,901 |
| <b>Tabagismo</b>                 |                    |  | 0,878             |                 |           | 0,265 |               |           | 0,106** |                |           | 0,780 |              |           | 0,010 |
| Não                              | 15                 | 2,68x10 <sup>-4</sup> ±5,95x10 <sup>-4</sup> |                   | 3               | 0,67±1,15 |       | 3             | 1,84±1,26 |         | 3              | 1,00±0,00 |       | 3            | 2,67±0,58 |       |
| Sim                              | 18                 | 2,45x10 <sup>-4</sup> ±2,62x10 <sup>-4</sup> |                   | 9               | 1,33±0,75 |       | 9             | 0,61±0,65 |         | 9              | 0,89±0,65 |       | 9            | 1,19±0,73 |       |
| <b>IMC</b>                       | 22                 |  | 0,045<br>(0,432*) | 8               |           | 0,254 | 8             |           | 0,516   | 8              |           | 0,786 | 8            |           | 0,445 |
| <b>HTG</b>                       |                    |  | 0,118             |                 |           | 0,658 |               |           | 0,074   |                |           | 0,385 |              |           | 0,558 |
| Não                              | 20                 | 1,72x10 <sup>-4</sup> ±2,45x10 <sup>-4</sup> |                   | 4               | 1,00±0,82 |       | 4             | 0,38±0,25 |         | 4              | 1,13±0,63 |       | 4            | 1,38±0,48 |       |
| Sim                              | 11                 | 4,37x10 <sup>-4</sup> ±6,65x10 <sup>-4</sup> |                   | 8               | 1,25±0,93 |       | 8             | 1,19±1,07 |         | 8              | 0,81±0,53 |       | 8            | 1,66±1,13 |       |
| <b>Ant. de Pólipos Serreados</b> |                    |  | 0,544             |                 |           | 0,529 |               |           | 0,568   |                |           | 0,323 |              |           | 0,207 |
| Não                              | 17                 | 3,01x10 <sup>-4</sup> ±5,84x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,00±0,89 |       | 6             | 1,08±1,16 |         | 6              | 1,08±0,49 |       | 6            | 1,92±0,92 |       |
| Sim                              | 16                 | 2,07x10 <sup>-4</sup> ±1,97x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,33±0,88 |       | 6             | 0,75±0,76 |         | 6              | 0,75±0,61 |       | 6            | 1,21±0,90 |       |
| <b>Dimensão do Pólipo</b>        |                    |  | 0,427             |                 |           | -     |               |           | -       |                |           | -     |              |           | -     |
| <10mm                            | 3                  | 4,40x10 <sup>-5</sup> ±3,96x10 <sup>-6</sup> |                   | 0               |           |       | 0             |           |         | 0              |           |       | 0            |           |       |
| ≥10mm                            | 29                 | 2,52x10 <sup>-4</sup> ±4,40x10 <sup>-4</sup> |                   | 12              | 1,17±0,86 |       | 12            | 0,92±0,95 |         | 12             | 0,92±0,56 |       | 12           | 1,56±0,94 |       |
| <b>Displasia</b>                 |                    |  | 0,084             |                 |           | 0,755 |               |           | 0,241   |                |           | 1     |              |           | 0,028 |
| Não                              | 24                 | 1,75x10 <sup>-4</sup> ±2,38x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,08±0,80 |       | 6             | 0,58±0,38 |         | 6              | 0,92±0,80 |       | 6            | 0,96±0,33 |       |
| Sim                              | 9                  | 4,70x10 <sup>-4</sup> ±7,28x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,25±0,99 |       | 6             | 1,25±1,26 |         | 6              | 0,92±0,20 |       | 6            | 2,17±0,98 |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b>  |                    |  | 0,646             |                 |           | 0,265 |               |           | 0,406   |                |           | 0,780 |              |           | 0,010 |
| Não                              | 23                 | 2,79x10 <sup>-4</sup> ±5,15x10 <sup>-4</sup> |                   | 9               | 1,33±0,87 |       | 9             | 1,06±1,04 |         | 9              | 0,94±0,53 |       | 9            | 1,83±0,94 |       |
| Sim                              | 10                 | 2,02x10 <sup>-4</sup> ±1,60x10 <sup>-4</sup> |                   | 3               | 0,67±0,76 |       | 3             | 0,50±0,50 |         | 3              | 0,83±0,76 |       | 3            | 0,75±0,25 |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>           | 27                 |  | 0,713             | 10              |           | 0,387 | 10            |           | 0,621   | 10             |           | 0,099 | 10           |           | 0,140 |
| <b>Localização da Lesão</b>      | 33                 |  | 0,332             | 12              |           | 0,567 | 12            |           | 0,009   | 12             |           | 0,855 | 12           |           | 0,039 |
| Direito                          | 20                 | 1,90x10 <sup>-4</sup> ±2,29x10 <sup>-4</sup> |                   | 5               | 1,50±0,87 |       | 5             | 0,80±0,84 |         | 5              | 1,00±0,35 |       | 5            | 1,35±0,93 |       |
| Transverso                       | 7                  | 2,35x10 <sup>-4</sup> ±2,42x10 <sup>-4</sup> |                   | 5               | 0,90±0,74 |       | 5             | 0,40±0,22 |         | 5              | 0,80±0,84 |       | 5            | 1,20±0,57 |       |
| Esquerdo                         | 6                  | 4,96x10 <sup>-4</sup> ±9,31x10 <sup>-4</sup> |                   | 2               | 1,00±1,41 |       | 2             | 2,50±0,71 |         | 2              | 1,00±0,00 |       | 2            | 3,00±0,00 |       |
| <b>Adenocarcinoma</b>            |                    |  | 0,388             |                 |           | 0,265 |               |           | 0,106** |                |           | 0,780 |              |           | 0,010 |
| Não                              | 30                 | 1,85x10 <sup>-4</sup> ±2,22x10 <sup>-4</sup> |                   | 9               | 1,33±0,75 |       | 9             | 0,61±0,65 |         | 9              | 0,89±0,65 |       | 9            | 1,19±0,73 |       |
| Sim                              | 3                  | 9,63x10 <sup>-4</sup> ±1,23x10 <sup>-3</sup> |                   | 3               | 0,67±1,15 |       | 3             | 1,83±1,26 |         | 3              | 1,00±0,00 |       | 3            | 2,67±0,58 |       |
| <b>SPS</b>                       |                    |  | 0,401             |                 |           | 0,755 |               |           | 0,568   |                |           | 1     |              |           | 0,721 |
| Não                              | 20                 | 3,08x10 <sup>-4</sup> ±5,47x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,08±0,80 |       | 6             | 1,08±1,16 |         | 6              | 0,92±0,66 |       | 6            | 1,67±1,08 |       |
| Sim                              | 13                 | 1,75x10 <sup>-4</sup> ±1,56x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,25±0,99 |       | 6             | 0,75±0,76 |         | 6              | 0,92±0,49 |       | 6            | 1,46±0,87 |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste de Mann-Whitney U

**Tabela XI - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica agrupada pela mediana, em Lesões da Via Serreada**

| Variável                                 | RT-qPCR Gene MGAT5        |                           |        | L-PHA Epitelial |          |       | GNA epitelial |          |       | L-PHA Estromal |          |       | GNA estromal |          |       |
|--|---------------------------|---------------------------|--------|-----------------|----------|-------|---------------|----------|-------|----------------|----------|-------|--------------|----------|-------|
|  | N (%)                     |                           | p      | N (%)           |          | p     | N (%)         |          | p     | N (%)          |          | p     | N (%)        |          | p     |
|  | <9,30017x10 <sup>-5</sup> | ≥9,30017x10 <sup>-5</sup> |        | <1,5            | ≥1,5     |       | <1,5          | ≥1,5     |       | <1,5           | ≥1,5     |       | <1,5         | ≥1,5     |       |
| <b>Sexo</b>                              |                           |                           | 0,387  |                 |          | 0,567 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 1     |
| <b>Masculino</b>                         | 7 (43,8)                  | 9 (56,3)                  |        | 4 (66,7)        | 2 (33,3) |       | 4 (66,7)      | 2 (33,3) |       | 5 (16,7)       | 1 (16,7) |       | 4 (66,7)     | 2 (33,3) |       |
| <b>Feminino</b>                          | 10 (58,8)                 | 7 (41,2)                  |        | 2 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 5 (83,3)      | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 3 (50)       | 3 (50)   |       |
| <b>Idade</b>                             | 17                        | 16                        | 0,501  | 6               | 6        | 0,342 | 9             | 3        | 0,613 | 10             | 2        | 0,413 | 7            | 5        | 0,899 |
| <b>Tabagismo</b>                         |                           |                           | 0,373  |                 |          | 1     |               |          | 0,127 |                |          | 1     |              |          | 0,045 |
| <b>Não</b>                               | 9 (60)                    | 6(40)                     |        | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 1 (33,3)      | 2 (66,7) |       | 3 (100)        | 0 (0)    |       | 0 (0)        | 3 (100)  |       |
| <b>Sim</b>                               | 8 (44,4)                  | 10 (55,6)                 |        | 4 (44,4)        | 5 /55,6) |       | 8 (88,9)      | 1 (11,1) |       | 7 (77,8)       | 2 (16,7) |       | 7 (77,8)     | 2 (22,2) |       |
| <b>IMC</b>                               | 11                        | 11                        | 0,238  | 6               | 2        | 0,016 | 6             | 2        | 0,243 | 6              | 2        | 0,384 | 4            | 4        | 0,967 |
| <b>HTG</b>                               |                           |                           | 0,044  |                 |          | 0,545 |               |          | 0,491 |                |          | 1     |              |          | 1     |
| <b>Não</b>                               | 13 (65)                   | 7 (35)                    |        | 3 (75)          | 1 (25)   |       | 4 (100)       | 0 (0)    |       | 3 (75)         | 1 (25)   |       | 2 (50)       | 2 (50)   |       |
| <b>Sim</b>                               | 3 (27,3)                  | 8 (72,7)                  |        | 3 (37,5)        | 5 (62,5) |       | 5 (62,5)      | 3 (37,5) |       | 7 (87,5)       | 1 (12,5) |       | 5 (62,5)     | 3 (37,5) |       |
| <b>Antecedentes de Pólipos Serreados</b> |                           |                           | 0,866  |                 |          | 0,567 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 0,242 |
| <b>Não</b>                               | 9 (52,9)                  | 8 (47,1)                  |        | 4 (66,7)        | 2 (33,3) |       | 4 (66,7)      | 2 (33,3) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 2 (33,3)     | 4 (66,7) |       |
| <b>Sim</b>                               | 8 (50)                    | 8 (50)                    |        | 2 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 5 (83,3)      | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)     | 1 (16,7) |       |
| <b>Dimensão do Pólipos</b>               |                           |                           | 0,229  |                 |          | -     |               |          | -     |                |          | -     |              |          | -     |
| <b>&lt;10mm</b>                          | 3 (100)                   | 0 (0)                     |        | 6 (50)          | 6 (50)   |       | 9 (75)        | 3 (25)   |       | 10 (83,3)      | 2 (16,7) |       | 7 (58,3)     | 5 (41,7) |       |
| <b>≥10mm</b>                             | 14 (48,3)                 | 15 (51,7)                 |        | 6 (50)          | 6 (50)   |       | 9 (75)        | 3 (25)   |       | 10 (83,3)      | 2 (16,7) |       | 7 (58,3)     | 5 (41,7) |       |
| <b>Displasia</b>                         |                           |                           | 0,057  |                 |          | 0,567 |               |          | 0,182 |                |          | 0,455 |              |          | 0,242 |
| <b>Não</b>                               | 15 (62,5)                 | 9 (37,5)                  |        | 4 (66,7)        | 2 (33,3) |       | 6 (100)       | 0 (0)    |       | 4 (66,7)       | 2 (33,3) |       | 5 (83,3)     | 1 (16,7) |       |
| <b>Sim</b>                               | 2 (22,2)                  | 7 (77,8)                  |        | 2 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 3 (50)        | 3 (50)   |       | 6 (100)        | 0 (0)    |       | 2 (33,3)     | 4 (66,7) |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b>          |                           |                           | 0,383  |                 |          | 1     |               |          | 0,509 |                |          | 0,455 |              |          | 0,205 |
| <b>Não</b>                               | 13 (56,5)                 | 10 (43,5)                 |        | 4 (44,4)        | 5 (55,6) |       | 6 (66,7)      | 3 (33,3) |       | 8 (88,9)       | 1 (11,1) |       | 4 (44,5)     | 5 (55,6) |       |
| <b>Sim</b>                               | 4 (40)                    | 6 (60)                    |        | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 3 (100)       | 0 (0)    |       | 2 (66,7)       | 1 (33,3) |       | 3 (100)      | 0 (0)    |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>                   | 13                        | 14                        | 0,319  | 6               | 4        | 0,412 | 8             | 2        | 0,489 | 8              | 2        | 0,940 | 6            | 4        | 0,245 |
| <b>Localização da Lesão</b>              |                           |                           | -      |                 |          | -     |               |          | -     |                |          | -     |              |          | -     |
| <b>Direito</b>                           | 10 (50)                   | 10 (50)                   |        | 1 (20)          | 4 (80)   |       | 4 (80)        | 1 (20)   |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 4 (80)       | 1 (20)   |       |
| <b>Transverso</b>                        | 3 (42,9)                  | 4 (57,1)                  |        | 4 (80)          | 1 (20)   |       | 5 (100)       | 0 (0)    |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 3 (60)       | 2 (40)   |       |
| <b>Esquerdo</b>                          | 2 (66,7)                  | 2 (33,3)                  |        | 1 (50)          | 1 (50)   |       | 0 (0)         | 2 (100)  |       | 2 (100)        | 0 (0)    |       | 0 (0)        | 2 (100)  |       |
| <b>Adenocarcinoma</b>                    |                           |                           | 0,103* |                 |          | 1     |               |          | 0,127 |                |          | 1     |              |          | 0,045 |
| <b>Não</b>                               | 17 (56,7)                 | 13 (43,3)                 |        | 4 (44,4)        | 5 (55,6) |       | 8 (88,9)      | 1 (11,1) |       | 7 (77,8)       | 2 (22,2) |       | 7 (77,8)     | 2 (22,2) |       |
| <b>Sim</b>                               | 0 (0)                     | 3 (100)                   |        | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 1 (33,3)      | 2 (66,7) |       | 3 (100)        | 0 (0)    |       | 0 (0)        | 3 (100)  |       |
| <b>SPS</b>                               |                           |                           | 0,619  |                 |          | 0,567 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 1     |
| <b>Não</b>                               | 11 (55)                   | 9 (45)                    |        | 4 (66,7)        | 2 (33,3) |       | 4 (66,7)      | 2 (33,3) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 3 (50)       | 3 (50)   |       |
| <b>Sim</b>                               | 6 (46,2)                  | 7 (53,8)                  |        | 2 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 5 (83,3)      | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 4 (66,7)     | 2 (33,3) |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste de Mann-Whitney U

**Tabela XII - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica, em Pólipos Serreados**

| Variável                                 | RT-qPCR Gene MGAT5 |  |       | L-PHA Epitelial |           |         | GNA epitelial |           |       | L-PHA Estromal |           |       | GNA estromal |           |       |
|--|--------------------|--|-------|-----------------|-----------|---------|---------------|-----------|-------|----------------|-----------|-------|--------------|-----------|-------|
|  | n                  | Média  | p     | n               | Média     | p       | n             | Média     | p     | n              | Média     | p     | n            | Média     | p     |
| <b>Sexo</b>                              |                    |  | 0,240 |                 |           | 0,102   |               |           | 0,677 |                |           | 0,601 |              |           | 0,172 |
| Masculino                                | 14                 | 1,37x10 <sup>-4</sup> ±1,35x10 <sup>-4</sup> |       | 4               | 0,88±0,85 |         | 4             | 0,50±0,41 |       | 4              | 0,75±0,65 |       | 4            | 0,81±0,24 |       |
| Feminino                                 | 16                 | 2,39x10 <sup>-4</sup> ±2,88x10 <sup>-4</sup> |       | 5               | 1,70±0,45 |         | 5             | 0,70±0,84 |       | 5              | 1,00±0,71 |       | 5            | 1,50±0,87 |       |
| <b>Idade</b>                             | 30                 |  | 0,930 | 9               |           | 0,219   | 9             |           | 0,310 | 9              |           | 0,387 | 9            |           | 0,192 |
| <b>Tabagismo</b>                         |                    |  | 0,038 |                 |           | -       |               |           | -     |                |           | -     |              |           | -     |
| Não                                      | 12                 | 9,49x10 <sup>-5</sup> ±9,82x10 <sup>-5</sup> |       | 0               | -         |         | 0             | -         |       | 0              | -         |       | 0            | -         |       |
| Sim                                      | 18                 | 2,50x10 <sup>-4</sup> ±2,62x10 <sup>-4</sup> |       | 9               | 1,33±0,75 |         | 9             | 0,61±0,65 |       | 9              | 0,89±0,65 |       | 9            | 1,19±0,73 |       |
| <b>IMC</b>                               | 19                 |  | 0,068 | 5               |           | 0,320   | 5             |           | 0,178 | 5              |           | 0,853 | 5            |           | 0,959 |
| <b>HTG</b>                               |                    |  | 0,597 |                 |           | 1       |               |           | 0,401 |                |           | 0,401 |              |           | 0,942 |
| Não                                      | 19                 | 1,76x10 <sup>-4</sup> ±2,51x10 <sup>-4</sup> |       | 3               | 1,33±0,58 |         | 3             | 0,33±0,29 |       | 3              | 1,17±0,76 |       | 3            | 1,17±0,29 |       |
| Sim                                      | 9                  | 2,25x10 <sup>-4</sup> ±1,81x10 <sup>-4</sup> |       | 6               | 1,33±0,88 |         | 6             | 0,75±0,76 |       | 6              | 0,75±0,61 |       | 6            | 1,21±0,90 |       |
| <b>Antecedentes de Pólipos Serreados</b> |                    |  |       |                 |           | 1       |               |           | 0,401 |                |           | 0,401 |              |           | 0,942 |
| Não                                      | 14                 | 1,59x10 <sup>-4</sup> ±2,53x10 <sup>-4</sup> |       | 3               | 1,33±0,58 |         | 3             | 0,33±0,29 |       | 3              | 1,17±0,76 |       | 3            | 1,17±0,29 |       |
| Sim                                      | 16                 | 2,07x10 <sup>-4</sup> ±1,97x10 <sup>-4</sup> |       | 6               | 1,33±0,88 |         | 6             | 0,75±0,76 |       | 6              | 0,75±0,61 |       | 6            | 1,21±0,90 |       |
| <b>Dimensão</b>                          |                    |  | 0,001 |                 |           | -       |               |           | -     |                |           | -     |              |           | -     |
| <10mm                                    | 3                  | 4,40x10 <sup>-3</sup> ±3,96x10 <sup>-6</sup> |       | 0               | -         |         | 0             | -         |       | 0              | -         |       | 0            | -         |       |
| ≥10mm                                    | 26                 | 1,70x10 <sup>-4</sup> ±1,68x10 <sup>-4</sup> |       | 9               | 1,33±0,75 |         | 9             | 0,61±0,65 |       | 9              | 0,89±0,65 |       | 9            | 1,19±0,73 |       |
| <b>Displasia</b>                         |                    |  | 0,637 |                 |           | 0,170   |               |           | 0,913 |                |           | 0,870 |              |           | 0,800 |
| Não                                      | 24                 | 1,75x10 <sup>-4</sup> ±2,38x10 <sup>-4</sup> |       | 6               | 1,08±0,80 |         | 6             | 0,58±0,38 |       | 6              | 0,92±0,80 |       | 6            | 0,96±0,33 |       |
| Sim                                      | 6                  | 2,24x10 <sup>-4</sup> ±1,51x10 <sup>-4</sup> |       | 3               | 1,83±0,29 |         | 3             | 0,67±1,15 |       | 3              | 0,83±0,29 |       | 3            | 1,67±1,15 |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b>          |                    |  | 0,778 |                 |           | 0,208** |               |           | 0,743 |                |           | 0,870 |              |           | 0,214 |
| Não                                      | 20                 | 1,76x10 <sup>-4</sup> ±2,51x10 <sup>-4</sup> |       | 6               | 1,67±0,52 |         | 6             | 0,67±0,75 |       | 6              | 0,92±0,66 |       | 6            | 1,42±0,80 |       |
| Sim                                      | 10                 | 2,01x10 <sup>-4</sup> ±1,60x10 <sup>-4</sup> |       | 3               | 0,67±0,76 |         | 3             | 0,50±0,50 |       | 3              | 0,83±0,76 |       | 3            | 0,75±0,25 |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>                   | 25                 |  | 0,861 | 8               |           | 0,110   | 8             |           | 0,770 | 8              |           | 0,141 | 8            |           | 0,227 |
| <b>Localização da Lesão</b>              |                    |  | 0,362 |                 |           | -       |               |           | -     |                |           | -     |              |           | -     |
| Direito                                  | 20                 | 1,90x10 <sup>-4</sup> ±2,29x10 <sup>-4</sup> |       | 5               | 1,50±0,87 |         | 5             | 0,80±0,84 |       | 5              | 1,00±0,35 |       | 5            | 1,35±0,93 |       |
| Transverso                               | 6                  | 2,55x10 <sup>-4</sup> ±2,59x10 <sup>-4</sup> |       | 4               | 1,13±0,63 |         | 4             | 0,38±0,25 |       | 4              | 0,75±0,96 |       | 4            | 1,00±0,41 |       |
| Esquerdo                                 | 4                  | 4,95x10 <sup>-5</sup> ±4,61x10 <sup>-6</sup> |       | 0               | -         |         | 0             | -         |       | 0              | -         |       | 0            | -         |       |
| <b>SPS</b>                               |                    |  | 0,926 |                 |           | 0,493   |               |           | 0,364 |                |           | 0,959 |              |           | 0,510 |
| Não                                      | 18                 | 1,88x10 <sup>-4</sup> ±2,59x10 <sup>-4</sup> |       | 4               | 1,13±0,63 |         | 4             | 0,38±0,25 |       | 4              | 0,88±0,85 |       | 4            | 1,00±0,41 |       |
| Sim                                      | 12                 | 1,80x10 <sup>-4</sup> ±1,62x10 <sup>-4</sup> |       | 5               | 1,50±0,87 |         | 5             | 0,80±0,84 |       | 5              | 0,90±0,55 |       | 5            | 1,35±0,93 |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste de Mann-Whitney U

**Tabela XIII - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica, em Lesões Serreadas Sésseis**

| Variável                                 | RT-qPCR Gene MGAT5 |  |                   | L-PHA Epitelial |           |       | GNA epitelial |           |       | L-PHA Estromal |           |       | GNA estromal |           |       |
|--|--------------------|--|-------------------|-----------------|-----------|-------|---------------|-----------|-------|----------------|-----------|-------|--------------|-----------|-------|
|  | n                  | Média  | p                 | n               | Média     | p     | n             | Média     | p     | n              | Média     | p     | n            | Média     | p     |
| <b>Sexo</b>                              |                    |  | 0,273             |                 |           | 0,143 |               |           | 0,725 |                |           | 0,553 |              |           | 0,205 |
| Masculino                                | 14                 | 1,43x10 <sup>-4</sup> ±1,37x10 <sup>-4</sup> |                   | 3               | 0,83±1,04 |       | 3             | 0,50±0,50 |       | 3              | 0,67±0,76 |       | 3            | 0,75±0,25 |       |
| Feminino                                 | 15                 | 2,39x10 <sup>-4</sup> ±2,88x10 <sup>-4</sup> |                   | 5               | 1,70±0,45 |       | 5             | 0,70±0,84 |       | 5              | 1,00±0,71 |       | 5            | 1,50±0,87 |       |
| <b>Idade</b>                             | 29                 |  | 0,933             | 8               |           | 0,262 | 8             |           | 0,354 | 8              |           | 0,418 | 8            |           | 0,233 |
| <b>Tabagismo</b>                         |                    |  | 0,053**           |                 |           | -     |               |           | -     |                |           | -     |              |           | -     |
| Não                                      | 11                 | 9,99x10 <sup>-5</sup> ±1,01x10 <sup>-4</sup> |                   | 0               | -         |       | 0             | -         |       | 0              | -         |       | 0            | -         |       |
| Sim                                      | 18                 | 2,45x10 <sup>-4</sup> ±2,62x10 <sup>-4</sup> |                   | 8               | 1,38±0,79 |       | 8             | 0,63±0,69 |       | 8              | 0,88±0,69 |       | 8            | 1,22±0,77 |       |
| <b>IMC</b>                               | 18                 |  | 0,036<br>(0,496*) | 4               |           | 0,302 | 4             |           | 0,236 | 4              |           | 0,846 | 4            |           | 0,995 |
| <b>HTG</b>                               |                    |  | 0,660             |                 |           | 0,818 |               |           | 0,420 |                |           | 0,420 |              |           | 0,953 |
| Não                                      | 18                 | 1,83x10 <sup>-4</sup> ±2,56x10 <sup>-4</sup> |                   | 2               | 1,50±0,71 |       | 2             | 0,25±0,35 |       | 2              | 1,25±1,06 |       | 2            | 1,25±0,35 |       |
| Sim                                      | 9                  | 2,26x10 <sup>-4</sup> ±1,81x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,33±0,88 |       | 6             | 0,75±0,76 |       | 6              | 0,75±0,61 |       | 6            | 1,21±0,90 |       |
| <b>Antecedentes de Pólipos Serreados</b> |                    |  | 0,492             |                 |           | 0,818 |               |           | 0,420 |                |           | 0,420 |              |           | 0,953 |
| Não                                      | 14                 | 1,59x10 <sup>-4</sup> ±2,53x10 <sup>-4</sup> |                   | 2               | 1,50±0,71 |       | 2             | 0,25±0,25 |       | 2              | 1,25±1,06 |       | 2            | 1,25±0,35 |       |
| Sim                                      | 15                 | 2,18x10 <sup>-4</sup> ±1,98x10 <sup>-4</sup> |                   | 6               | 1,33±0,88 |       | 6             | 0,75±0,76 |       | 6              | 0,75±0,61 |       | 6            | 1,21±0,90 |       |
| <b>Dimensão do Pólipos</b>               |                    |  | 0,316             |                 |           | -     |               |           | -     |                |           | -     |              |           | -     |
| <10mm                                    | 2                  | 4,61x10 <sup>-5</sup> ±2,26x10 <sup>-6</sup> |                   | 0               | -         |       | 0             | -         |       | 0              | -         |       | 0            | -         |       |
| ≥10mm                                    | 26                 | 1,70x10 <sup>-4</sup> ±1,68x10 <sup>-4</sup> |                   | 8               | 1,38±0,79 |       | 8             | 0,63±0,69 |       | 8              | 0,88±0,69 |       | 8            | 1,22±0,77 |       |
| <b>Displasia</b>                         |                    |  | 0,683             |                 |           | 0,229 |               |           |       |                |           |       |              |           |       |
| Não                                      | 23                 | 1,81x10 <sup>-4</sup> ±2,42x10 <sup>-4</sup> |                   | 5               | 1,10±0,89 |       | 5             | 0,60±0,42 |       | 5              | 0,90±0,89 |       | 5            | 0,95±0,37 |       |
| Sim                                      | 6                  | 2,24x10 <sup>-4</sup> ±1,51x10 <sup>-4</sup> |                   | 3               | 1,83±0,29 |       | 3             | 0,68±1,15 |       | 3              | 0,83±0,29 |       | 3            | 1,67±1,15 |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b>          |                    |  | 0,845             |                 |           | 0,035 |               |           | 0,725 |                |           | 0,907 |              |           | 0,205 |
| Não                                      | 19                 | 1,84x10 <sup>-4</sup> ±2,56x10 <sup>-4</sup> |                   | 5               | 1,80±0,45 |       | 5             | 0,70±0,84 |       | 5              | 0,90±0,74 |       | 5            | 1,50±0,87 |       |
| Sim                                      | 10                 | 2,01x10 <sup>-4</sup> ±1,60x10 <sup>-4</sup> |                   | 3               | 0,68±0,76 |       | 3             | 0,50±0,50 |       | 3              | 0,83±0,76 |       | 3            | 0,75±0,25 |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>                   | 25                 |  | 0,861             | 7               |           | 0,108 | 7             |           | 0,742 | 7              |           | 0,170 | 7            |           | 0,230 |
| <b>Localização da Lesão</b>              |                    |  | 0,362             |                 |           | -     |               |           | -     |                |           | -     |              |           | -     |
| Direito                                  | 19                 | 1,98x10 <sup>-4</sup> ±2,32x10 <sup>-4</sup> |                   | 5               | 1,50±0,87 |       | 5             | 0,80±0,84 |       | 5              | 1,00±0,35 |       | 5            | 1,35±0,93 |       |
| Transverso                               | 6                  | 2,55x10 <sup>-4</sup> ±2,59x10 <sup>-4</sup> |                   | 3               | 1,17±0,76 |       | 3             | 0,33±0,29 |       | 3              | 0,67±1,15 |       | 3            | 1,00±0,50 |       |
| Esquerdo                                 | 4                  | 4,50x10 <sup>-5</sup> ±4,61x10 <sup>-5</sup> |                   | 0               | -         |       | 0             | -         |       | 0              | -         |       | 0            | -         |       |
| <b>SPS</b>                               |                    |  | 0,848             |                 |           | 0,604 |               |           | 0,399 |                |           | 0,907 |              |           | 0,576 |
| Não                                      | 17                 | 1,97x10 <sup>-4</sup> ±2,64x10 <sup>-4</sup> |                   | 3               | 1,17±0,76 |       | 3             | 0,33±0,29 |       | 3              | 0,83±1,04 |       | 3            | 1,00±0,50 |       |
| Sim                                      | 12                 | 1,80x10 <sup>-4</sup> ±1,62x10 <sup>-4</sup> |                   | 5               | 1,50±0,87 |       | 5             | 0,80±0,84 |       | 5              | 0,90±0,55 |       | 5            | 1,35±0,93 |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste de Mann-Whitney U

**Tabela XIV - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica agrupada por mediana, em Lesões Serreadas Sésseis**

| Variável                                 | RT-qPCR Gene MGAT5        |                           |       | L-PHA Epitelial |          |       | GNA epitelial |          |       | L-PHA Estromal |          |       | GNA estromal |          |       |
|--|---------------------------|---------------------------|-------|-----------------|----------|-------|---------------|----------|-------|----------------|----------|-------|--------------|----------|-------|
|  | N (%)                     |                           | p     | N (%)           |          | p     | N (%)         |          | p     | N (%)          |          | p     | N (%)        |          | p     |
|  | <9,30017x10 <sup>-5</sup> | ≥9,30017x10 <sup>-5</sup> |       | <1,5            | ≥1,5     |       | <1,5          | ≥1,5     |       | <1,5           | ≥1,5     |       | <1,5         | ≥1,5     |       |
| <b>Sexo</b>                              |                           |                           | 0,588 |                 |          | 0,464 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 0,464 |
| <b>Masculino</b>                         | 7 (50)                    | 7 (50)                    |       | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 2 (66,7)      | 1 (33,3) |       | 3 (100)        | 0 (0)    |       | 3 (60)       | 2 (40)   |       |
| <b>Feminino</b>                          | 9 (60)                    | 6 (40)                    |       | 1 (20)          | 4 (80)   |       | 4 (80)        | 1 (20)   |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 3 (100)      | 0 (0)    |       |
| <b>Idade</b>                             | 16                        | 13                        | 0,358 | 3               | 5        | 0,341 | 7             | 1        | -     | 6              | 2        | 0,659 | 6            | 2        | 0,463 |
| <b>Tabagismo</b>                         |                           |                           | 0,135 |                 |          | -     |               |          | -     |                |          | -     |              |          | -     |
| <b>Não</b>                               | 8 (72,7)                  | 3 (27,3)                  |       | 3 (37,5)        | 5 (62,5) |       | 6 (75)        | 2 (25)   |       | 7 (87,5)       | 1 (12,5) |       | 6 (75)       | 2 (25)   |       |
| <b>Sim</b>                               | 8 (44,4)                  | 10 (55,6)                 |       | 3 (37,5)        | 5 (62,5) |       | 6 (75)        | 2 (25)   |       | 7 (87,5)       | 1 (12,5) |       | 6 (75)       | 2 (25)   |       |
| <b>IMC</b>                               | 10                        | 8                         | 0,211 | 3               | 1        | -     | 4             | 0        | -     | 2              | 2        | -     | 3            | 1        | -     |
| <b>HTG</b>                               |                           |                           | 0,100 |                 |          | 1     |               |          | 0,464 |                |          | 1     |              |          | 0,464 |
| <b>Não</b>                               | 12 (66,7)                 | 6 (33,3)                  |       | 1 (50)          | 1 (50)   |       | 1 (50)        | 1 (50)   |       | 2 (100)        | 0 (0)    |       | 1 (50)       | 1 (50)   |       |
| <b>Sim</b>                               | 3 (33,3)                  | 6 (66,7)                  |       | 2 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 5 (83,3)      | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)     | 1 (16,7) |       |
| <b>Antecedentes de Pólipos Serreados</b> |                           |                           | 0,340 |                 |          | 1     |               |          | 0,464 |                |          | 1     |              |          | 0,464 |
| <b>Não</b>                               | 9 (64,3)                  | 5 (35,7)                  |       | 1 (50)          | 1 (50)   |       | 1 (50)        | 1 (50)   |       | 2 (100)        | 0 (0)    |       | 1 (50)       | 1 (50)   |       |
| <b>Sim</b>                               | 7 (46,7)                  | 8 (53,3)                  |       | 3 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 5 (83,3)      | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)     | 1 (16,7) |       |
| <b>Dimensão do Pólipos</b>               |                           |                           | 0,492 |                 |          | -     |               |          | -     |                |          | -     |              |          | -     |
| <b>&lt;10mm</b>                          | 2 (100)                   | 0 (0)                     |       | 0 (0)           | 0 (0)    |       | 0 (0)         | 0 (0)    |       | 0 (0)          | 0 (0)    |       | 0 (0)        | 0 (0)    |       |
| <b>≥10mm</b>                             | 14 (53,8)                 | 12 (46,2)                 |       | 3 (37,5)        | 5 (62,5) |       | 6 (75)        | 2 (25)   |       | 7 (87,5)       | 1 (12,5) |       | 6 (75)       | 2 (25)   |       |
| <b>Displasia</b>                         |                           |                           | 0,364 |                 |          | 0,196 |               |          | 0,464 |                |          | 0,375 |              |          | 1     |
| <b>Não</b>                               | 14 (60,9)                 | 9 (39,1)                  |       | 3 (60)          | 2 (40)   |       | 3 (60)        | 2 (40)   |       | 5 (100)        | 0 (0)    |       | 4 (80)       | 1 (20)   |       |
| <b>Sim</b>                               | 2 (33,3)                  | 4 (66,7)                  |       | 0 (0)           | 3 (100)  |       | 0 (0)         | 3 (100)  |       | 2 (66,7)       | 1 (33,3) |       | 2 (66,7)     | 1 (33,3) |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b>          |                           |                           | 0,233 |                 |          | 0,464 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 0,464 |
| <b>Não</b>                               | 12 (63,2)                 | 7 (36,8)                  |       | 1 (20)          | 4 (80)   |       | 4 (80)        | 1 (20)   |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 3 (60)       | 2 (40)   |       |
| <b>Sim</b>                               | 4 (40)                    | 6 (60)                    |       | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 2 (66,7)      | 1 (33,3) |       | 3 (100)        | 0 (0)    |       | 3 (100)      | 0 (0)    |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>                   | 13                        | 12                        | 0,220 | 3               | 4        | 0,303 | 6             | 1        | -     | 5              | 2        | 0,851 | 5            | 2        | 0,378 |
| <b>Localização da Lesão</b>              |                           |                           | -     |                 |          | -     |               |          | -     |                |          | -     |              |          | -     |
| <b>Direito</b>                           | 9 (47,4)                  | 10 (52,6)                 |       | 1 (20)          | 4 (80)   |       | 4 (80)        | 1 (20)   |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 4 (80)       | 1 (20)   |       |
| <b>Transverso</b>                        | 3 (50)                    | 3 (50)                    |       | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 2 (66,7)      | 1 (33,3) |       | 3 (100)        | 0 (0)    |       | 2 (66,7)     | 1 (33,3) |       |
| <b>Esquerdo</b>                          | 4 (100)                   | 0 (0)                     |       | 0 (0)           | 0 (0)    |       | 0 (0)         | 0 (0)    |       | 0 (0)          | 0 (0)    |       | 0 (0)        | 0 (0)    |       |
| <b>SPS</b>                               |                           |                           | 0,638 |                 |          | 0,464 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 1     |
| <b>Não</b>                               | 10 (58,8)                 | 7 (41,2)                  |       | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 2 (66,7)      | 1 (33,3) |       | 3 (100)        | 0 (0)    |       | 2 (66,7)     | 1 (33,3) |       |
| <b>Sim</b>                               | 6 (50)                    | 6 (50)                    |       | 1 (20)          | 4 (80)   |       | 4 (80)        | 1 (20)   |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 4 (80)       | 1 (20)   |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste de Mann-Whitney U

**Tabela XV - Resultados do Perfil de Glicosilação obtidos por RT-qPCR e Histoquímica agrupada por mediana, em Pólipos Serreados**

| Variável                                 | RT-qPCR Gene MGAT5        |                           |       | L-PHA Epitelial |          |       | GNA epitelial |          |       | L-PHA Estromal |          |       | GNA estromal |          |       |
|--|---------------------------|---------------------------|-------|-----------------|----------|-------|---------------|----------|-------|----------------|----------|-------|--------------|----------|-------|
|  | N (%)                     |                           | p     | N (%)           |          | p     | N (%)         |          | p     | N (%)          |          | p     | N (%)        |          | p     |
|  | <9,30017x10 <sup>-5</sup> | ≥9,30017x10 <sup>-5</sup> |       | <1,5            | ≥1,5     |       | <1,5          | ≥1,5     |       | <1,5           | ≥1,5     |       | <1,5         | ≥1,5     |       |
| <b>Sexo</b>                              |                           |                           | 0,491 |                 |          | 0,206 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 0,444 |
| <b>Masculino</b>                         | 7 (50)                    | 7 (50)                    |       | 3 (75)          | 1 (25)   |       | 4 (100)       | 0 (0)    |       | 3 (75)         | 1 (25)   |       | 4 (100)      | 0 (0)    |       |
| <b>Feminino</b>                          | 10 (62,5)                 | 6 (37,5)                  |       | 1 (20)          | 4 (80)   |       | 4 (80)        | 1 (20)   |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 3 (60)       | 2 (40)   |       |
| <b>Idade</b>                             | 17                        | 13                        | 0,387 | 4               | 5        | 0,310 | 8             | 1        | -     | 7              | 2        | 0,616 | 7            | 2        | 0,415 |
| <b>Tabagismo</b>                         |                           |                           | 0,098 |                 |          | -     |               |          | -     |                |          | -     |              |          | -     |
| <b>Não</b>                               | 9 (75)                    | 3 (25)                    |       | 0 (0)           | 0 (0)    |       | 0 (0)         | 0 (0)    |       | 0 (0)          | 0 (0)    |       | 0 (0)        | 0 (0)    |       |
| <b>Sim</b>                               | 8 (44,4)                  | 10 (55,6)                 |       | 4 (44,4)        | 5 (55,6) |       | 8 (88,9)      | 1 (11,1) |       | 7 (77,8)       | 2 (22,2) |       | 7 (77,8)     | 2 (22,2) |       |
| <b>IMC</b>                               | 11                        | 8                         | 0,333 | 4               | 1        | -     | 5             | 0        | -     | 3              | 2        | 0,551 | 4            | 1        | -     |
| <b>HTG</b>                               |                           |                           | 0,114 |                 |          | 0,524 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 1     |
| <b>Não</b>                               | 13 (68,4)                 | 6 (31,6)                  |       | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 3 (100)       | 0 (0)    |       | 2 (66,7)       | 1 (33,3) |       | 2 (66,7)     | 1 (33,3) |       |
| <b>Sim</b>                               | 3 (33,3)                  | 6 (66,7)                  |       | 2 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 5 (83,3)      | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)     | 1 (16,7) |       |
| <b>Antecedentes de Pólipos Serreados</b> |                           |                           | 0,431 |                 |          | 0,524 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 1     |
| <b>Não</b>                               | 9 (64,3)                  | 5 (35,7)                  |       | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 3 (100)       | 0 (0)    |       | 2 (66,7)       | 1 (33,3) |       | 2 (66,7)     | 1 (33,3) |       |
| <b>Sim</b>                               | 8 (50)                    | 8 (50)                    |       | 2 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 5 (83,3)      | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)     | 1 (16,7) |       |
| <b>Dimensão do Pólipos</b>               |                           |                           | 0,246 |                 |          | -     |               |          | -     |                |          | -     |              |          | -     |
| <b>&lt;10mm</b>                          | 3 (100)                   | 0 (0)                     |       | 0 (0)           | 0 (0)    |       | 0 (0)         | 0 (0)    |       | 0 (0)          | 0 (0)    |       | 0 (0)        | 0 (0)    |       |
| <b>≥10mm</b>                             | 14 (53,8)                 | 12 (46,2)                 |       | 4 (44,4)        | 5 (55,6) |       | 8 (88,9)      | 1 (11,1) |       | 7 (77,8)       | 2 (22,2) |       | 7 (77,8)     | 2 (22,2) |       |
| <b>Displasia</b>                         |                           |                           | 0,360 |                 |          | 0,167 |               |          | 0,333 |                |          | 0,500 |              |          | 1     |
| <b>Não</b>                               | 15 (62,5)                 | 9 (37,5)                  |       | 4 (66,7)        | 2 (33,3) |       | 6 (100)       | 0 (0)    |       | 4 (66,7)       | 2 (33,3) |       | 5 (83,3)     | 1 (16,7) |       |
| <b>Sim</b>                               | 2 (33,3)                  | 4 (66,7)                  |       | 0 (0)           | 3 (100)  |       | 2 (66,7)      | 1 (33,3) |       | 3 (100)        | 0 (0)    |       | 2 (66,7)     | 1 (33,3) |       |
| <b>Presença de AC síncronos</b>          |                           |                           | 0,255 |                 |          | 0,524 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 0,500 |
| <b>Não</b>                               | 13 (65)                   | 7 (35)                    |       | 2 (33,3)        | 4 (66,7) |       | 5 (83,3)      | 1 (16,7) |       | 5 (83,3)       | 1 (16,7) |       | 4 (66,7)     | 2 (33,3) |       |
| <b>Sim</b>                               | 4 (40)                    | 6 (60)                    |       | 2 (66,7)        | 1 (33,3) |       | 3 (100)       | 0 (0)    |       | 2 (66,7)       | 1 (33,3) |       | 3 (100)      | 0 (0)    |       |
| <b>Nº AC Síncronos</b>                   | 13                        | 12                        | 0,220 | 4               | 4        | 0,269 | 7             | 1        | -     | 6              | 2        | 0,931 | 6            | 2        | 0,424 |
| <b>Localização da Lesão</b>              |                           |                           | -     |                 |          | -     |               |          | -     |                |          | -     |              |          | -     |
| <b>Direito</b>                           | 10 (50)                   | 10 (50)                   |       | 1 (20)          | 4 (80)   |       | 4 (80)        | 1 (20)   |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 4 (80)       | 1 (20)   |       |
| <b>Transverso</b>                        | 3 (50)                    | 3 (50)                    |       | 3 (75)          | 1 (25)   |       | 3 (75)        | 1 (25)   |       | 4 (100)        | 0 (0)    |       | 3 (75)       | 1 (25)   |       |
| <b>Esquerdo</b>                          | 4 (50)                    | 0 (0)                     |       | 0 (0)           | 0 (0)    |       | 0 (0)         | 0 (0)    |       | 0 (0)          | 0 (0)    |       | 0 (0)        | 0 (0)    |       |
| <b>SPS</b>                               |                           |                           | 0,547 |                 |          | 0,206 |               |          | 1     |                |          | 1     |              |          | 1     |
| <b>Não</b>                               | 11 (61,1)                 | 7 (38,9)                  |       | 3 (75)          | 1 (25)   |       | 3 (75)        | 1 (25)   |       | 4 (100)        | 0 (0)    |       | 3 (75)       | 1 (25)   |       |
| <b>Sim</b>                               | 6 (50)                    | 6 (50)                    |       | 1 (20)          | 4 (80)   |       | 4 (80)        | 1 (20)   |       | 4 (80)         | 1 (20)   |       | 4 (80)       | 1 (20)   |       |

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste de Mann-Whitney U

## Bibliografia

1. Roquette R, Painho M, Nunes B. Geographical patterns of the incidence and mortality of colorectal cancer in mainland Portugal municipalities (2007–2011). *BMC Cancer*. 2019;19(1). doi:10.1186/S12885-019-5719-9
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0
3. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2019;157(4):949-966.e4. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.041
4. Kim JH, Kang GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum. *J Pathol Transl Med*. 2020;54(4):276-289. doi:10.4132/jptm.2020.04.15
5. Okamoto K, Kitamura S, Kimura T, et al. Clinicopathological characteristics of serrated polyps as precursors to colorectal cancer: Current status and management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(2):358-367. doi:10.1111/jgh.13482
6. Geramizadeh B, Robertson S. Serrated Polyps of Colon and Rectum: a Clinicopathologic Review. *J Gastrointest Cancer*. 2017;48(4):291-298. doi:10.1007/s12029-017-9977-y
7. Pai RK, Bettington M, Srivastava A, Rosty C. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol*. 2019;32(10):1390-1415. doi:10.1038/s41379-019-0280-2
8. Domenica F, Palma E De, Argenio VD, et al. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1017):3-5.
9. Rashtak S, Rego R, Sweetser SR, Sinicrope FA. Sessile serrated polyps and colon cancer prevention. *Cancer Prev Res*. 2017;10(5):270-278. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-16-0264
10. Murakami T, Sakamoto N, Nagahara A. Clinicopathological features, diagnosis, and treatment of sessile serrated adenoma/polyp with dysplasia/carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1685-1695. doi:10.1111/jgh.14752
11. Cassese G, Amendola A, Maione F, et al. Serrated lesions of the colon-rectum: A focus on new diagnostic tools and current management. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/9179718
12. Dekker E, Bleijenberg A, Balaguer F, et al. Update on the World Health Organization Criteria for Diagnosis of Serrated Polyposis Syndrome. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1520-1523. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.310
13. Mankaney G, Roupheal C, Burke CA. Serrated Polyposis Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):777-779. doi:10.1016/j.cgh.2019.09.006
14. Fousekis FS, Mitselos I V, Christodoulou DK. Diagnosis, epidemiology and management of serrated polyposis syndrome: a comprehensive review of the literature. *Am J Transl Res*. 2021;13(6):5786. Accessed October 19, 2021. /pmc/articles/PMC8290820/
15. O'Connell BM, Crockett SD. The clinical impact of serrated colorectal polyps. *Clin Epidemiol*. 2017;9:113-125. doi:10.2147/CLEP.S106257
16. Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps:

- A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(1):92-104. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.003
17. He X, Wu K, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT, Song M. Association between Risk Factors for Colorectal Cancer and Risk of Serrated Polyps and Conventional Adenomas. *Gastroenterology*. 2018;155(2):355-373. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.019. Association
  18. Macarie M, Băţagă S, Mocan S, et al. Correlation of metabolic risk factors with sessile serrated lesions. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(2):175-179. doi:10.15403/jgld-507
  19. Bouwens MWE, Winkens B, Rondagh EJA, et al. Simple clinical risk score identifies patients with serrated polyps in routine practice. *Cancer Prev Res*. 2013;6(8):855-863. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0022
  20. Li D, Doherty AR, Raju M, et al. Risk stratification for colorectal cancer in individuals with subtypes of serrated polyps. *Gut*. 2021;0:1-8. doi:10.1136/gutjnl-2021-324301
  21. Anwar S, Cock C, Young J, et al. Features associated with high-risk sessile serrated polyps at index and follow-up colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1620-1626. doi:10.1111/JGH.15328
  22. Symonds E, Anwar S, Young G, et al. Sessile Serrated Polyps with Synchronous Conventional Adenomas Increase Risk of Future Advanced Neoplasia. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1680-1685. doi:10.1007/S10620-019-5454-8
  23. Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: Mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(9):540-555. doi:10.1038/nrc3982
  24. Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):346-366. doi:10.1038/s41581-019-0129-4
  25. Pereira MS, Alves I, Vicente M, et al. Glycans as key checkpoints of T cell activity and function. *Front Immunol*. 2018;9(NOV):1-13. doi:10.3389/fimmu.2018.02754
  26. Silva MC, Fernandes Â, Oliveira M, et al. Glycans as Immune Checkpoints: Removal of Branched N-glycans Enhances Immune Recognition Preventing Cancer Progression. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(11):1407-1425. doi:10.1158/2326-6066.cir-20-0264
  27. Dias AM, Correia A, Pereira MS, et al. Metabolic control of T cell immune response through glycans in inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(20):E4651-E4660. doi:10.1073/pnas.1720409115
  28. Keswani RN, Crockett SD, Calderwood AH. CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEW AGA Clinical Practice Update on Strategies to Improve Quality of Screening and Surveillance Colonoscopy: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161:701-711. doi:10.1053/j.gastro.2021.05.041
  29. Crockett SD, Gourevitch RA, Morris M, et al. Endoscopist factors that influence serrated polyp detection: a multicenter study. *Endoscopy*. 2018;50(10):984. doi:10.1055/A-0597-1740
  30. Ding N, Nie H, Sun X, et al. Human serum N-glycan profiles are age and sex dependent. *Age Ageing*. 2011;40:568-575. doi:10.1093/ageing/afr084
  31. Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *J Hematol Oncol* 2020 131. 2020;13(1):1-18. doi:10.1186/S13045-020-00986-Z
  32. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance:

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(8):687-700. doi:10.1055/A-1185-3109

33. Vu HT, Lopez R, Bennett A, Burke CA. Individuals with sessile serrated polyps express an aggressive colorectal phenotype. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(10):1216-1223. doi:10.1097/DCR.0b013e318228f8a9
34. Kanth P, Yu Z, Keener MB, et al. Cancer Risk in Patients with and Relatives of Serrated Polyposis Syndrome and Sporadic Sessile Serrated Lesions. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(2):336-342. doi:10.14309/AJG.0000000000001572
35. Mankaney G, Roupheal C, Burke CA. Serrated Polyposis Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):777-779. doi:10.1016/J.CGH.2019.09.006