



## 1 - VITAMINA D CIRCULANTE COMO FACTOR EPIGENÉTICO EN EL TEJIDO ADIPOSO Y TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

H. Boughanem<sup>1</sup>, A.B. Crujeiras<sup>2,3</sup>, F.J. Tinahones<sup>1,2</sup> y M. Macías-González<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. <sup>2</sup>Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Consorcio CIBER. M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Madrid.

<sup>3</sup>Epigenomics in Endocrinology and Nutrition Group. Epigenomics Unit. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

### Resumen

**Introducción:** La vitamina D es una hormona que ha sido ampliamente asociada con cáncer colorrectal a diferentes niveles. Sin embargo, los últimos estudios observacionales no han podido consolidar esta asociación, debido a muchos factores de confusión que limitan esta relación. Por este motivo, exploramos la asociación entre la 25-hidroxivitamina D circulante y el estado epigenético en el tejido adiposo y en tejido tumoral en pacientes con cáncer colorrectal.

**Métodos:** Para ello, realizamos un estudio de asociación de epigenoma completo en el tejido tumoral, teniendo en cuenta aquellos pacientes con altos y bajos niveles de 25-hidroxivitamina D sérica. Posteriormente, validamos la asociación del gen *IL6* con la 25-hidroxivitamina D circulante en el tejido adiposo, para profundizar en la relación entre 25-hidroxivitamina D, inflamación y cáncer.

**Resultados:** En este estudio, encontramos que niveles altos de 25-hidroxivitamina D se asociaron con una disminución de la metilación global en el tejido tumoral, donde genes como *PKIA* (inhibidor de la proteína quinasa alfa), mostró una fuerte asociación ( $p < 0,001$ ). Posteriormente, el análisis de redes mostró que los genes diferencialmente metilados encontrados en este análisis están implicados en procesos como la adhesión celular y matriz extracelular, así como transducción de señales e inflamación. Posteriormente, validamos la expresión/metilación del gen *IL6* en el tejido adiposo, donde se encontró altamente expresado e hipometilado en comparación con participantes sanos ( $p < 0,05$ ). Curiosamente, la expresión del gen *IL6* fue relacionada con peor supervivencia, mientras que la metilación del promotor del gen *IL6* fue asociada con un incremento del riesgo de cáncer colorrectal, donde la 25-hidroxivitamina D circulante media en esta asociación ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** La vitamina D se asocia con el estado epigenético, pudiendo actuar como un modificador epigenético en el contexto de cáncer colorrectal.