



NUEVOS POTENCIALES BIOMARCADORES PARA EL SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA IDENTIFICADOS MEDIANTE EL ANÁLISIS PAN- EPIGENÓMICO DE LA METILACIÓN DEL ADN

G. Jung^{1,2,3}, E. Hernández-Illán², J.J. Lozano^{2,4}, J. Muñoz^{2,3}, L. Moreira^{1,2,3}, S. Carballal^{1,2,3}, M. Cuatrecasas^{2,3,5}, L. Moreno^{1,2,3}, T. Ocaña^{1,2,3}, A. Sánchez^{1,2,3}, L. Rivero^{1,2,3}, A. Castells^{1,2,3}, M. Pellisé^{1,2,3} y F. Balaguer^{1,2,3}

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona. ⁴Plataforma de Bioinformática, CIBEREHD, Barcelona. ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona.

Resumen

Introducción: El síndrome de poliposis serrada (SPS) se asocia con un mayor riesgo de cáncer colorrectal. La hipermetilación intensa de promotores es un hallazgo molecular frecuente en la vía serrada de la carcinogénesis colorrectal y podría estar presente ya en la mucosa normal, predisponiendo a la formación de lesiones serradas, pero esto aún no se ha analizado. El objetivo del estudio es el análisis pan-epigenómico del perfil de metilación en mucosa sana de pacientes con SPS.

Métodos: En muestras frescas congeladas de mucosa colónica normal de 50 pacientes con SPS y 16 individuos sanos analizamos el perfil de metilación (mediante un 850K BeadChip de Infinium) y el perfil de expresión génica (mediante un chip de expresión de Affymetrix). Para su validación, se analizó tejido fijado con formalina y parafinado (FFPE) de mucosa normal de una cohorte independiente de 17 pacientes con SPS y 10 controles sanos. Como segundo paso de validación, también analizamos el perfil de metilación de muestras directas de 24 lesiones serradas.

Resultados: En la mucosa normal de pacientes con SPS, los genes más frecuentemente hipermetilados fueron *HLA-F*, *SLFN12*, *HLA-DMA* y *RARRES3*; y los genes hipometilados con más frecuencia fueron *PIWIL* y *ANK3* (todos $\Delta\beta \geq 10\%$, $p < 0,05$). En el tejido FFPE de la cohorte independiente, pudimos validar *HLA-F*. Los niveles de expresión de *HLA-F*, *SLFN12* y *HLA-DMA* eran significativamente diferentes entre pacientes SPS e individuos sanos y se correlacionaban con el estado de metilación del gen correspondiente (aumento $> 20\%$, $|R2| > 0,55$, $p < 0,001$). Además, la hipermetilación del gen *HLA-F* también se encontró en las lesiones serradas ($\Delta\beta = 23\%$, $FDR = 0,01$).

Conclusiones: El perfil de metilación pan-epigenómico ha revelado numerosos CpGs diferencialmente metilados en pacientes con SPS en regiones promotoras, intra e intergénicas. Destaca la hipermetilación del cuerpo génico de *HLA-F* en la mucosa normal, donde se asocia con una disminución de sus niveles de expresión y que además se encuentra en las lesiones serradas. Por este motivo, el *HLA-F* es un candidato prometedor como biomarcador para el SPS.