



## O-047 - LA HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA DEFINE UNA INESTABILIDAD CROMOSÓMICA DIFERENCIAL PARA EL CÁNCER COLORRECTAL DE APARICIÓN PRECOZ, CON POSIBLES IMPLICACIONES A NIVEL DE VÍAS CANÓNICAS CELULARES PROPIAS

I. Osorio Silla, J.L. García, L. Inglada Pérez, J.M. González, D. Rueda, E. Álvaro, M. Urioste y J. Perea

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** Con nuestro objetivo de seguir caracterizando el Cáncer Colorrectal (CCR) en jóvenes, analizamos el estado de una de las vías principales de carcinogénesis colorrectal, la inestabilidad cromosómica (IC), e identificamos regiones cromosómicas diferenciales, llevando a cabo un análisis comparativo entre dos poblaciones de CCR de aparición precoz y anciana. Tratamos de identificar qué vías funcionales a nivel celular podrían estar implicadas específicamente en el mismo.

**Métodos:** Se realiza el análisis de la IC según técnica de CGH-array (*Comparative Genomic Hybridation*) de muestras de dos poblaciones: CCR diagnosticado en menores de 45 años, frente al CCR de mayores de 70. Se identifican las regiones cromosómicas diferenciales entre sí desde el punto de vista estadístico. Posteriormente, a través de una aplicación informática (*Ingenuity Pathway Analysis*) se realiza el estudio funcional, identificando desde el punto de vista estadístico las interacciones de las diferentes vías funcionales a nivel celular correspondientes a los genes asociados a las regiones cromosómicas del CGH.

**Resultados:** No se observan diferencias en el número de alteraciones segmentarias. Sin embargo, la pérdida de material genético es mayor en el CCR en ancianos respecto a jóvenes, posiblemente en relación con la vía de la inestabilidad cromosómica. El análisis por cromosomas muestra que en el CCR en ancianos es más frecuente la ganancia del cromosoma 7 y 20, y la pérdida del cromosoma 18. En el análisis comparativo se identifican 25 locis de 6 cromosomas que presentan diferencias estadísticamente significativas, principalmente en el CCR de aparición precoz. Estas diferencias son ganancias en 1p35, 3p21, 7q11, 7q22; y pérdidas en 1p36, 1p35.2, 1q21, 3p21, 7q22, 9q13, 14q11, 16p12, 16p13. El estudio funcional demuestra la existencia de una extensa interacción entre regiones diferenciales: Ciento tres regiones genéticas presentan diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones de CCR, correspondientes a 390 genes, especialmente en jóvenes. Las vías funcionales corresponden a la degradación de condroitín sulfato y dermatán sulfato; biosíntesis de inositol pirofosfatos; señalización androgénica; señalización a través de CREB (*cAMP response element-binding*: factor de transcripción mediante fijación a elementos de respuesta a [AMPC](#)); señalización de la represión transcripcional y metilación del ADN; ciclo celular (punto de regulación G1/S); y señalización a través de kinasa Tec. La traducción biofuncional de las mismas

tiene reflejo a nivel de: enfermedades gastrointestinales; enfermedad inflamatoria; respuesta inflamatoria, respuesta antimicrobiana; y enfermedades del tejido conectivo.

**Conclusiones:** Desde el punto de vista de la IC, el CCR en jóvenes expresa alteraciones cromosómicas diferenciales de manera global. Además, las regiones cromosómicas identificadas permite la caracterización de genes diferenciales implicados, así como la secuenciación de posibles nuevos genes de susceptibilidad de este subtipo de CCR. El análisis funcional de las regiones cromosómicas diferenciales para el CCR de aparición precoz permite identificar vías de carcinogénesis colorrectal, algunas de ellas aún no relacionadas con el mismo, a partir de las cuales identificar la posible base molecular distinta de este subgrupo de CCR, y más importante, nuevas dianas terapéuticas frente al mismo.