



P-138 - LA DELECIÓN CONDICIONAL DE JNK EN LAS CÉLULAS DEL EPITELIO INTESTINAL CONDUCE AL DESARROLLO DE INFLAMACIÓN ESPONTÁNEA ASOCIADA CON UN INCREMENTO DE LA EXPRESIÓN DEL COMPLEMENTO Y EL DESARROLLO DE TUMORES ESPONTÁNEOS EN EL DUODENO

Benigno Rivas Pardo¹, Beatriz Martín Agrados¹, Adela Solsona García¹, Raquel González García¹, Chaobo Chen¹, Elena Martínez Zamorano², Yolanda Campos Martín², Manuel Gómez del Moral¹, Francisco Javier Cubero¹ y Eduardo Martínez Naves¹

¹Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

²Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo.

Resumen

Introducción: Las c-Jun N-terminal quinasas (JNK) son proteínas conservadas que regulan un amplio número de respuestas celulares. La hiperactivación de la vía de señalización de JNK se observa en muchas enfermedades inflamatorias, y este aumento de la activación da lugar con frecuencia a procesos patológicos mediante la regulación de la transcripción de numerosos genes relacionados con la inflamación. El objetivo de este trabajo fue identificar mecanismos específicos de la vía de señalización JNK implicados en la inflamación intestinal crónica y su relación con la malignidad epitelial.

Métodos: Se generaron ratones con delección condicional de *Jnk1* y *Jnk2* en las células epiteliales intestinales ($JNK^{\Delta;IEC}$) cruzando ratones $Jnk1/2^{lox/lox}$ con ratones transgénicos Villin-Cre. Se analizaron muestras de intestino delgado y grueso mediante técnicas histológicas (hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica, FISH), moleculares (Western Blot, RNAseq) y citometría de flujo. Además, se indujo cáncer colorrectal (CCR) mediante el método AOM/DSS y se midió la permeabilidad intestinal *in vivo* usando FITC-Dextran.

Resultados: Se analizaron muestras de ratones $JNK^{\Delta;IEC}$ de 10, 52 y 72 semanas de edad. Los ratones $JNK^{\Delta;IEC}$ jóvenes mostraron una inflamación espontánea leve en el duodeno y el colon. Esta inflamación estaba asociada con un aumento de la permeabilidad intestinal y del porcentaje de linfocitos T γ δ ; intraepiteliales. Resultados preliminares parecen indicar que hay también un mayor contacto microbiota-epitelio. En los ratones de 52 semanas observamos que la inflamación progresa a una arquitectura aberrante y displasia epitelial de alto grado junto con infiltrados celulares en el duodeno. Todo ello conduce al desarrollo de tumores duodenales espontáneos en los ratones más viejos. Observamos varios cambios significativos en el transcriptoma intestinal: la vía del complemento fue una de las más enriquecidas en las muestras duodenales. La expresión de la proteína C3 estaba restringida a las criptas intestinales en los tejidos sanos, mientras que se expresaba en la totalidad de los tejidos tumorales. Asimismo, observamos que en el duodeno de ratones $JNK^{\Delta;IEC}$ había un aumento de la apoptosis, no había aumento en la

proliferación y había un aumento de RIPK1 no fosforilado, implicado en supervivencia celular. Además, observamos que los ratones $JNK^{\Delta/IEC}$ eran más susceptibles al CCR inducido que los ratones control, desarrollando un mayor número de tumores e histopatológicamente más agresivos.

Conclusiones: La delección de *Jnk1* y *Jnk2* en IECs está asociada al desarrollo de inflamación intestinal leve en el duodeno y colon cuya cronificación da lugar al crecimiento de tumores duodenales espontáneos. Esta deficiencia también aumenta la susceptibilidad al CCR inducido. El sistema del complemento, altamente expresado en los tejidos tumorales, podría ser un factor clave en este proceso, junto a un desequilibrio en los mecanismos de muerte-supervivencia.