



P-155 - ANÁLISIS SISTEMÁTICO DEL DEFECTO DE CAMPO DE METILACIÓN EN LA CARCINOGENÉISIS COLORRECTAL

E. Hernández-Illán¹, J.J. Lozano², M. Juárez³, J. Muñoz², I. Quintanilla¹, M. Vila-Casadesús², M. Giner-Calabuig³, M. Alustiza-Fernández³, C. Alenda⁴, M. Cuatrecasas⁵, G. Jung⁶, S. Carballal⁶, M. Pellise⁶, L. Rivero⁶, A. Sánchez⁶, L. Moreno¹, A. Castells⁶, A. Castillejo⁷, J.L. Soto⁷, J. Camps¹, R. Jover⁸ y F. Balaguer⁶

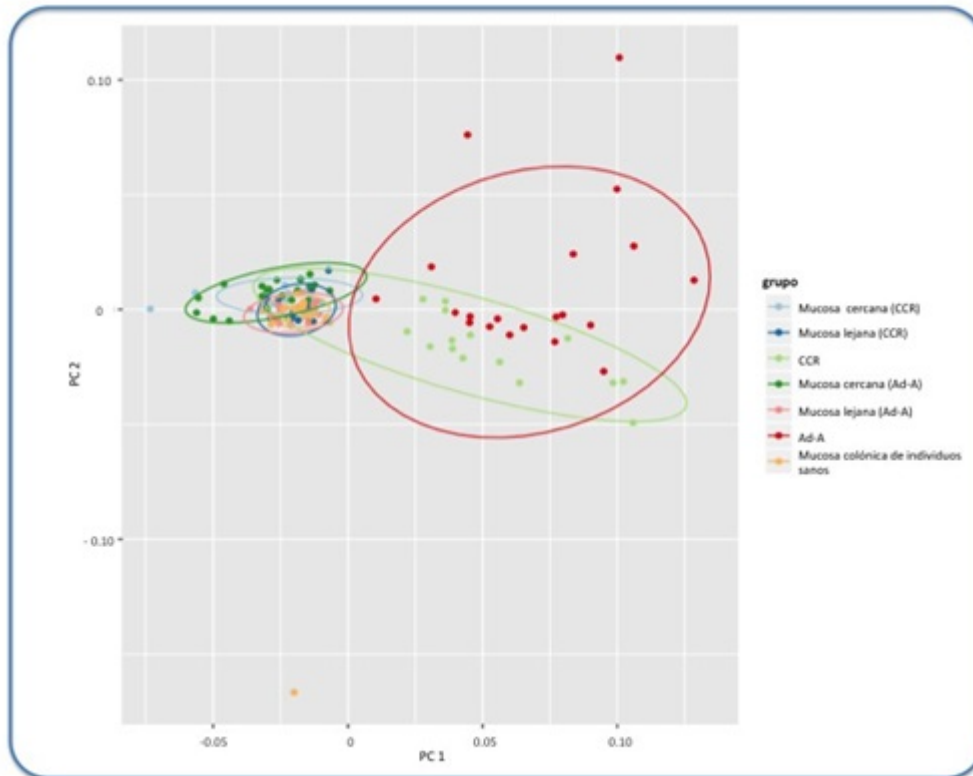
¹IDIBAPS; ²CIBEREHD, IDIBAPS; ³Servicio de Patología; ⁴Servicio de Gastroenterología, IDIBAPS, CIBEREHD, Hospital Clínic de Barcelona. ⁵Laboratorio Investigación; ⁶Servicio de Patología; ⁷Servicio de Gastroenterología, Hospital General Universitario de Alicante. ⁸Laboratorio de Genética Molecular. Hospital General Universitario de Elche.

Resumen

Introducción: La metilación aberrante del ADN es un evento precoz en el cáncer colorrectal (CCR). Se conoce como defecto de campo aquellos cambios moleculares presentes en la mucosa aparentemente sana. Sin embargo, este fenómeno no ha sido estudiado en profundidad. Nuestro objetivo fue identificar perfiles aberrantes de metilación en CCR y adenomas avanzados (Ad-A) y su respectiva mucosa sana.

Métodos: Se realizó análisis mediante RRBS en 72 individuos (24 con CCR, 24 con Ad-As y 24 individuos con colonoscopia normal). En los pacientes con CCR y Ad-As se analizó la lesión, la mucosa cercana y la lejana (n = 144). Se obtuvieron CpGs diferencialmente metiladas (DMCs Δ 10%) así como regiones diferencialmente metiladas (DMRs Δ 10%) para las siguientes comparaciones: lesión vs mucosa cercana vs mucosa lejana (defecto de campo peritumoral); y lesión vs mucosa lejana vs mucosa de individuos sanos (defecto de campo generalizado).

Resultados: Se observó un solapamiento significativo en los perfiles de metilación de CCR y Ad-A. La mucosa sana de los diferentes subgrupos se agrupó en el análisis de PCA, observando un perfil ligeramente diferente en las mucosas cercanas (fig.). Los CCRs mostraron más diferencias de metilación que los Ad-As, pero ambas lesiones compartían un porcentaje importante de DMRs (CRC, n = 12.364; Ad-A, n = 7.321; DMRs solapadas: n = 4.893). En relación con el defecto de campo peritumoral, observamos 934 DMC para CCR y 842 DMC para Ad-A. En el defecto de campo generalizado, observamos 16 DMC para CCR y 16 para Ad-A. Las principales regiones compartidas entre CCR y Ad-As se encontraban en genes que afectaban vías de Wnt, hedgehog, secreción de insulina y diabetes.



Conclusiones: Nuestro estudio sugiere la existencia de un defecto de campo de metilación peritumoral en la carcinogénesis colorrectal. Además, en menor medida, también se observa metilación aberrante en la mucosa lejana, sugiriendo la existencia de posible defecto de campo generalizado.