



Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

88 - LA METILACIÓN DEL ADN: MECANISMO PATOGENICO ÚTIL PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y SU ACTIVIDAD INFLAMATORIA

I. Moret Tatay^{1,2}, E. Cerrillo^{1,3}, E. Sáez-González^{1,3}, D. Hervás⁴, M. Iborra^{1,2,3}, J. Sandoval⁵, E. Buso⁶, L. Tortosa^{1,2}, P. Nos^{1,2,3} y B. Beltrán^{1,2,3}

¹IIS Hospital La Fe, Valencia. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ³Gastroenterología, Hospital Universitario i Politècnic La Fe, Valencia. ⁴Unidad de Data Science, Bioestadística y Bioinformática; ⁵Unidad de Epigenómica, IIS Hospital La Fe, Valencia. ⁶Unidad de epigenética y genotipado (Agena), Incliva, Valencia.

Resumen

Introducción: Los mecanismos epigenéticos, derivados de las interacciones entre genes y medio ambiente, ejercen un papel importante en la expresión génica, destacando la metilación del ADN como mecanismo que ejerce una regulación negativa. En la enfermedad de Crohn (EC) hay identificados genes que presentan una expresión alterada. Son genes que están implicados en importantes procesos celulares (regulación del estrés oxidativo, reconocimiento de patógenos, apoptosis...). Sin embargo, se desconoce su grado de metilación y su asociación con la EC.

Objetivos: Analizar el nivel de metilación y evaluar los cambios en la metilación en genes específicos, previamente relacionados con la patogénesis de la EC, y sus posibles asociaciones con la patología.

Métodos: Incluimos 31 sujetos: 11 EC activos (aEC) al inicio de la enfermedad y antes de cualquier medicación específica; 12 EC inactivos (iEC) con remisión clínica, analítica y morfológica; y 8 controles sanos (CTR). El ADN se obtuvo de la sangre periférica y se analizó por Agena (UCIM, F Medicina). La selección de genes se basó en su papel en la EC según lo recogido en la bibliografía científica: catalasa (CAT), alfa-defensina 5 (HNP-5), FasR, FasL, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, PPA2, ABCB1, NOD2, PPAR γ , PKC. Además, se reclutó una cohorte prospectiva de nuevos pacientes y controles para la validación de los resultados: 24 aEC; 24 iEC; 24 CTR. Se utilizó el algoritmo "elastic net" para el análisis estadístico y el software R (versión 3.1.0).

Resultados: Se estudiaron un total de 280 CpG en los genes seleccionados, de los que 16 CpG mostraron perfiles de metilación diferencial entre los tres grupos experimentales (aEC, iEC y CTR). Se seleccionaron para la validación aquellos que presentaron mayores diferencias: HNP-5 CpG_11 y CpG_13 ; C AT CpG_31,32 ; C AT CpG_31,32 ;TNF CpG_4 y CpG_12 ; ABCB1 CpG_21. La validación confirmó que los genes HNP-5 y TNF presentan un grado de metilación diferencial, con $p < 0,001$. HNP-5 mostró un aumento en la metilación entre pacientes vs controles, mientras que el TNF mostró una disminución. En ambos casos, el nivel de metilación se mantuvo y no cambió con la actividad de la enfermedad (aEC vs iEC). El subanálisis comparando aEC vs iEC mostró un perfil de metilación diferencial en los genes: TNF CpG_10; FAS CpG_7,8,9; ABCB1 CpG_6,7,8, CAT CpG 6,8,9,

31,32, TNFRS1BF CpG_10,11.12. **Conclusiones:** La identificación de firmas de metilación de genes relacionados con la patogenia de la EC podría ayudar a mejorar el diagnóstico, y el manejo de la enfermedad. La metilación aumentada permanentemente del gen HNP-5 y disminuida permanentemente del gen TNF confieren una firma para identificar la EC. El perfil de metilación diferencial entre aEC y iEC podría usarse como biomarcador de actividad. Se podrían explorar nuevos tratamientos para la EC centrados en la modificación de la firma de metilación.