

Título: Alteraciones del perfil epitranscriptómico (m6A) asociadas a mecanismos biológicos del cáncer colorrectal y obesidad.

Alejandro Rego¹, Jesús Pilo¹, Libia Alejandra García Flores¹, Hatim Boughanem^{1,2,3}, Gracia María Martín Núñez^{3,4}, Manuel Macías González^{1,3}

1. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), Universidad de Málaga, 29010 Málaga, Spain.
2. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, 14004 Córdoba, Spain.
3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, 28220 Madrid, Spain.
4. Unidad de Gestión Clínica de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, 29010 Málaga, Spain.

Resumen

La obesidad considerada un factor de riesgo crucial en el inicio y progresión del cáncer colorrectal, podría promover un microentorno favorable a la carcinogénesis mediado por alteraciones epitranscriptómicas, como la metilación m6A del ARN, destapándose como una base genética común en obesidad y cáncer, pudiendo participar en la progresión de ambas enfermedades.

El objetivo de este estudio fue identificar en leucocitos circulantes, fuentes potenciales de marcadores diagnósticos no invasivos, la relación entre los perfiles epitranscriptómicos (m6A) de pacientes con CCR y distintos índices de masa corporal como posibles biomarcadores. Así como estudiar la asociación de las alteraciones de la metilación m6A del ARNm con mecanismos biológicos del cáncer colorrectal y obesidad.

En este estudio se incluyeron 30 pacientes con CCR y 64 pacientes sin CCR, con distintos índices de IMC. Se analizó la metilación m6A del ARNm de leucocitos circulantes mediante RNA-seq y MeRIP-seq, además se realizaron análisis de expresión génica mediante el sistema de qPCR de alto rendimiento BioMark (Fluidigm).

El estudio reveló que el ARNm de leucocitos circulantes de los sujetos con CCR o con sobrepeso u obesidad presentaron menor metilación que los sujetos que presentaron conjuntamente CCR e IMC > 25 kg/m². Además, en los sujetos con CCR y sobrepeso u obesidad se observó una disminución de la expresión génica de componentes del ayustosoma (RNU11 y RNU6), así como de factores asociados al ayuste del ARN (MAGOH, TIA 1, EIF4A3, TRA2B y SF3BTV2). En cuanto al efecto en la respuesta inflamatoria, en este grupo se observó una disminución de los niveles de expresión del inflamasoma (AIM2) y de varios genes relacionados con la inflamación.

En conjunto, un IMC > 25 kg/m² en CCR se asocia con alteraciones del perfil epitranscriptómico (m6A) en leucocitos circulantes, además de alteraciones en la expresión génica de la maquinaria de ayuste y la respuesta inflamatoria.