

La hipometilación del ADN afecta a funciones biológicas relacionadas con el cáncer y a genes relevantes para la patogénesis del neuroblastoma.

Gemma Mayol, José I. Martín-Subero, José Ríos, Ana Queiros, Marta Kulis, Mariona Suñol, Manel Esteller, Soledad Gómez, Idoia Garcia, Carmen de Torres, Eva Rodríguez, Patricia Galván, Jaume Mora and Cinzia Lavarino.

Publicado en la revista *PLoS One*, Octubre 2012.

FI: 4.092, Q1.

Resumen

El neuroblastoma (NB) es un tumor embrionario que se caracteriza por la presencia de numerosas alteraciones genéticas biológicamente relevantes que se asocian de forma significativa con la evolución clínica de los pacientes. No obstante los avances en el conocimiento del perfil genético del NB, aún se desconoce el patrón global de las alteraciones epigenéticas del ADN asociadas a esta enfermedad.

Nuestro grupo ha realizado un análisis del estado de metilación del ADN en tumores neuroblásticos (TN) primarios (n=25) utilizando tecnología de *microarrays* de metilación (*Illumina Infinium Human Methylation-27 BeadChip*). Los resultados fueron validados en una cohorte independiente de 15 TN mediante pirosecuenciación con bisulfito.

Mediante análisis supervisados aplicando criterios restrictivos, hemos identificado patrones de metilación del ADN diferencial propios del NB, así como alteraciones del estado de metilación del ADN en distintos subgrupos clínicos y biológicos de NB. Nuestras observaciones muestran como el ADN del NB se ve afectado por una elevada disminución de los niveles de metilación (hipometilación). Sorprendentemente, la hipometilación que hemos identificado es gen-específica y afecta a funciones biológicas relacionadas con cáncer así como a genes relevantes para la patogénesis del NB como *Cyclin D1 (CCND1)*, *Small proline-rich protein 3 (SPRR3)*, *Betacelluline (BTC)*, *Epidermal growth factor (EGF)* o *Fibroblast growth factor 6 (FGF6)*. Cabe destacar, que la metilación diferencial de *CCND1* afecta principalmente a una región evolutivamente conservada y funcionalmente relevante

localizada en la región 3'-UTR del gen. Estos resultados sugieren que la pérdida del patrón de metilación del ADN en regiones no promotoras podría jugar un papel

importante en la patogénesis del NB. Por otro lado, la ganancia de metilación (hipermetilación) afecta mayoritariamente regiones promotoras de genes involucrados en el desarrollo celular y en la regulación de la proliferación celular, como por ejemplo *Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 1 (RASSF1A)*, *POU class 2 homeobox2 (POU2F2)* y *Homeobox D3 (HOXD3)*, entre otros.

Los resultados obtenidos en este estudio proporcionan genes candidatos a ser biomarcadores epigenéticos asociados con NB, así como un mayor conocimiento de las bases moleculares de esta enfermedad, caracterizada por una marcada hipometilación gen-específica, entre otras alteraciones genéticas.