Rev Clin Esp. 2024;224(Supl 1):S337

Revista Clínica Española

https://www.revclinesp.es

1286 - CAMBIOS EN LA METILACIÓN DEL ADN DURANTE LA SEPSIS: DESCUBRIENDO LOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE LA DESREGULACIÓN INMUNITARIA

Ian López Cruz[1,2], *José Luis García Giménez*[2,3,4], *Laura Piles Roger*[1], *Elena Resa Ruiz*[1], *Sofía Salavert Pamblanco*[1], *Sofía Viñola Hernández*[1], *Manel Madrazo López*[1] *y Arturo Artero Mora*[1,2]

[1]*Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España.* [2]*Universitat de València, Valencia, España.* [3]*Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red del Instituto de Salud Carlos III (CIBER-ISCIII), Valencia, España.* [4]*Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.*

Resumen

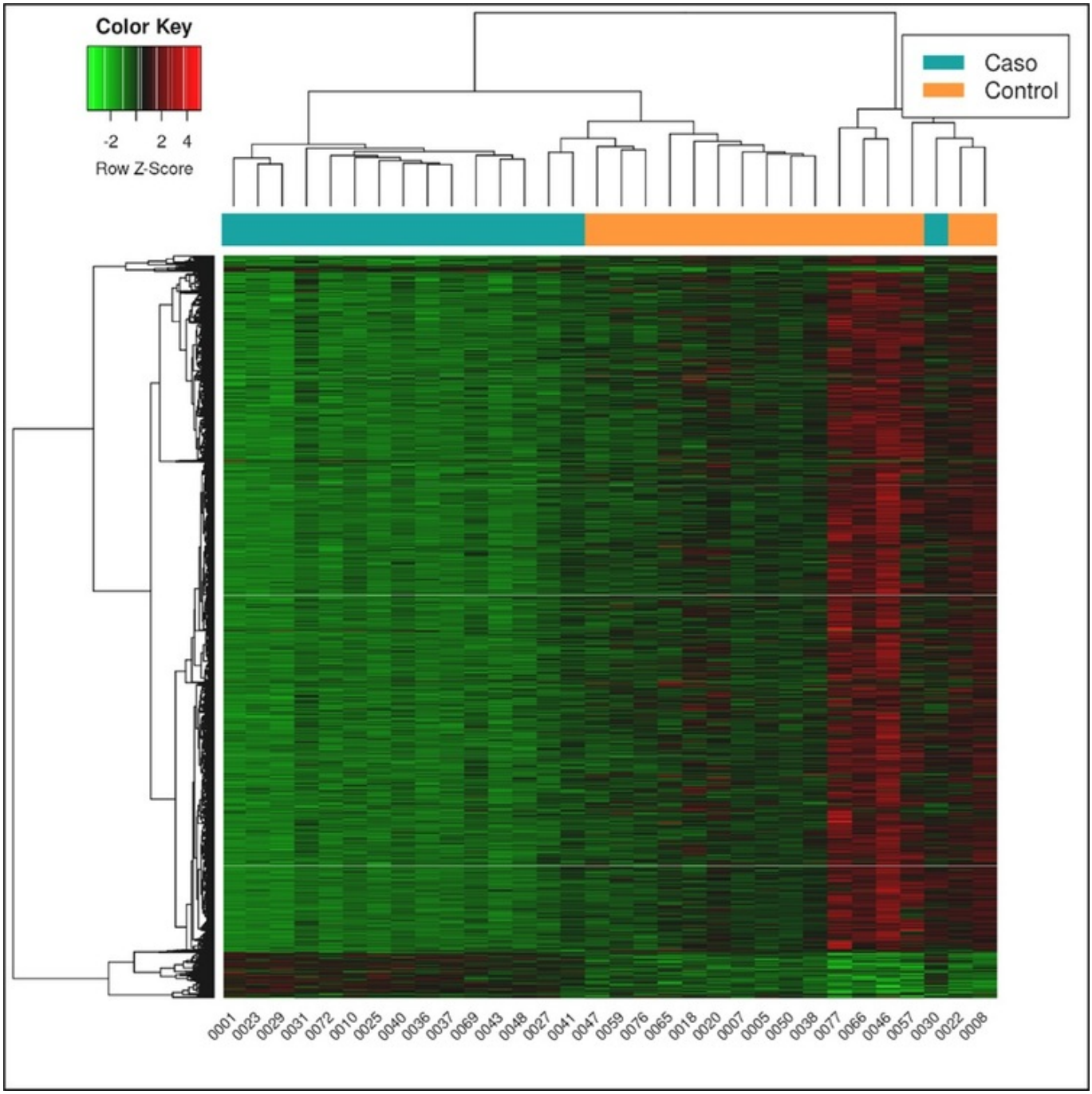
Objetivos: La sepsis se define por una respuesta inmunológica desregulada ante una infección, que puede llevar al fallo de órganos y la muerte (Singer, 2016). Sin embargo, sus mecanismos siguen sin comprenderse completamente. La epigenética estudia los cambios que regulan la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN, en respuesta a estímulos externos. La metilación del ADN es uno de los principales cambios epigenéticos, y juega un papel clave en la regulación del sistema inmunitario (Cross, 2019). El objetivo de este estudio fue conocer los cambios en la metilación del ADN que ocurren durante la sepsis.

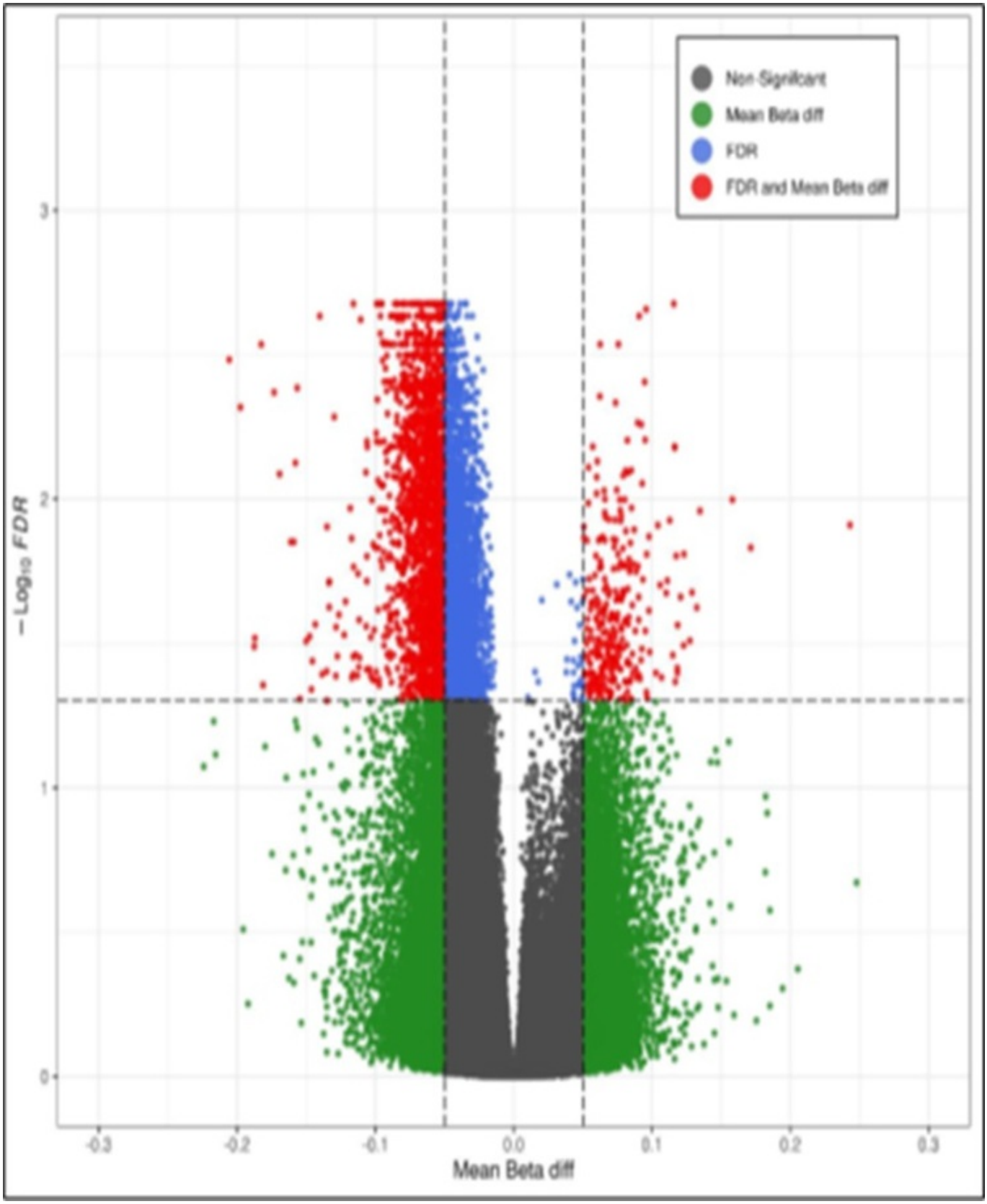
Métodos: Estudio prospectivo de cohortes de pacientes con sepsis de origen comunitario, que ingresaron en un hospital terciario entre septiembre de 2019 y diciembre de 2023. Se compararon con un grupo control de pacientes sin sepsis, con una infección del mismo foco, con el mismo sexo y edad ± 5 años. Se extrajeron muestras de sangre y se almacenaron en un biobanco en las primeras 24 h de ingreso. Se seleccionaron 16 pacientes con sepsis y 16 controles, y se realizó un ensayo mediante *arrays* de metilación EPIC850k 2.0 (Illumina) para analizar las diferencias en la metilación del ADN entre ambos grupos. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación y se financió parcialmente con una beca de ayuda a la investigación FEMI-2022. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.

Resultados: Se obtuvieron 4,640 posiciones diferencialmente metiladas (DMP) significativas (FDR < 0,05). Se realizó un mapa de calor (fig. 1) y un gráfico de volcán (fig. 2) con los valores de metilación diferencial de estas DMP. En la tabla 1 se pueden consultar las 10 DMP significativas asociadas a genes con mayores diferencias en la metilación. A continuación, se realizó un análisis de sobrerrepresentación (ORA, *over-representation analysis*) cuyos resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. *Top* 10 DMPs significativas (FDR < 0,05) asociadas a genes con la mayor diferencia media de β-valor						
Sonda CpG	**FDR**	**β-valor (Dif. media)**		**Cromosoma**	**Posición**	**Genes**
%		**Sentido**				
cg10833066_TC11	0,012	24,3	Hipermetilado	CHR12	111369663	*PHETA1*
cg01022219_TC11	0,007	15,8	Hipometilado	CHR18	13641736	*LDLRAD4*
cg05779786_BC11	0,049	15,5	Hipometilado	CHR2	236120205	*AGAP1*
cg07110356_TC11	0,031	15,0	Hipometilado	CHR17	58278070	*MPO*
cg05101463_BC21	0,030	14,8	Hipometilado	CHR5	43191091	*NIM1K*
cg07252680_TC21	0,002	14,0	Hipometilado	CHR14	94390887	*SERPINA1*
cg02694427_BC11	0,012	13,5	Hipometilado	CHR2	176099784	*HOXD12*
cg07003993_BC21	0,011	13,5	Hipermetilado	CHR11	67022607	*SYT12*
cg17525495_BC11	0,041	12,9	Hipometilado	CHR17	58324373	*TSPOAP1-AS1*
cg01942530_BC21	0,032	12,3	Hipermetilado	CHR8	142880098	*CYP11B1*

Tabla 2. Términos GO - Biological process significativos obtenidos en el análisis ORA a partir de las DMP significativas		
Términos enriquecidos	**Recuento de genes**	**p**
Neutrophil mediated immunity (GO:0002446)	66	< 0,001
Neutrophil degranulation (GO:0043312)	65	< 0,001
Neutrophil activation involved in immune response (GO:0002283)	65	< 0,001
Inflammatory response (GO:0006954)	26	0,014
Regulation of immunoglobulin production (GO:0002637)	8	0,014
Positive regulation of vascular associated smooth muscle cell proliferation (GO:1904707)	7	0,014
Purinergic nucleotide receptor signaling pathway (GO:0035590)	7	0,014
Positive regulation of monocyte differentiation (GO:0045657)	5	0,018
Regulation of monocyte differentiation (GO:0045655)	6	0,019
Positive regulation of T-helper 2 cell differentiation (GO:0045630)	4	0,021


Color Key
-2
2
4
Row Z-Score
Caso
Control
0001
0023
0029
0031
0072
0010
0025
0040
0036
0037
0069
0043
0048
0027
0041
0047
0059
0076
0065
0018
0020
0007
0005
0050
0038
0077
0066
0046
0057
0030
0022
0008



Discusión: El análisis ORA mostró que los cambios en la metilación afectan a procesos relacionados con la inmunidad, entre los que destacan la degranulación de neutrófilos, la diferenciación de monocitos y linfocitos Th2, y la producción de inmunoglobulinas; así como componentes de los gránulos azurófilos. Entre los genes identificados destacan: MPO: codifica la enzima mieloperoxidasa (MPO), cuyos niveles se relacionan con escalas de gravedad y la mortalidad en la sepsis (Schrijver, 2017). SERPINA1: codifica la proteína alfa-1 antitripsina (AAT), que aumenta en las infecciones para evitar el daño proteolítico de la elastasa de neutrófilos. Algunos estudios

muestran utilidad como biomarcador en la sepsis (Zhou, 2021). Estos resultados sugieren patrones de metilación distintos entre pacientes con sepsis y sin sepsis, que parecen jugar un papel fundamental en las alteraciones en la regulación inmunitaria en la sepsis (Lorente-Sorrolla, 2019; Binnie 2020).

Conclusiones: Existen diferencias en la metilación del ADN entre los pacientes con sepsis y aquellos con infección que no desarrollan sepsis. Los genes *SERPINA1* y *MPO* tienen implicaciones en la regulación del sistema inmunitario y están hipometilados durante la sepsis, por lo que podrían tener utilidad como biomarcadores en la sepsis.

0014-2565 / © 2024, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.