Papel de la disbiosis intestinal en la modulación de perfiles de sncRNA en lesiones premalignas colorrectales

Lidia Pablo Fontecha

Grado en Ciencias Biomédicas - Análisis de Datos - Curso 2024-2025

UAB Universitat Autònoma de Barcelona

INTRODUCCIÓN

- El **cáncer colorrectal** (CCR) es altamente prevalente y mortal, pero la **secuencia adenoma – carcinoma** ofrece una ventana de prevención y diagnóstico única.
- La **disbiosis intestinal** (desequilibrio especies beneficiosas - oportunistas) promueve: inflamación crónica, toxicidad y vías oncogénicas.
- Los perfiles de **miRNA** reflejan la **interacción microbioma – huésped** y su desregulación se asocia a CCR.

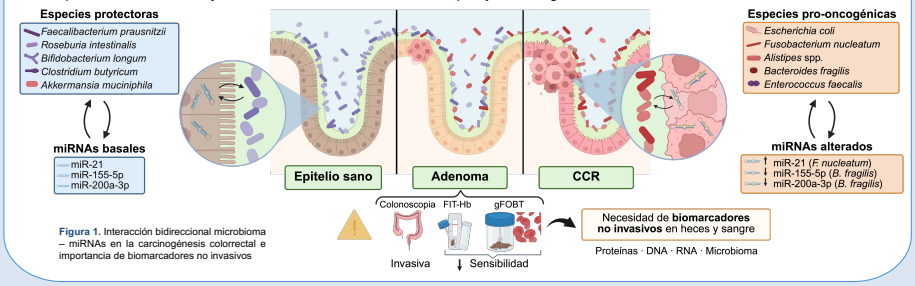

Figura 1. Interacción bidireccional microbioma – miRNAs en la carcinogénesis colorrectal e importancia de biomarcadores no invasivos

HIPÓTESIS

La **disbiosis intestinal** modula la expresión de miRNAs durante la progresión de la carcinogénesis colorrectal, generando **firmas transcriptómicas diferenciales** en lesiones premalignas y CCR.

Figura 2. Modulación de miRNAs por la microbiota intestinal en CCR

OBJETIVOS

1. Identificar **miRNAs fecales diferencialmente expresados** en lesiones premalignas (adenomas) y CCR a partir de sncRNA-Seq.
2. Analizar **diversidad α y β** del microbioma intestinal y formular un **índice de disbiosis** (proporción de especies bacterianas pro-oncogénicas vs. protectoras).
3. **Integrar** perfiles microbianos y de miRNAs fecales mediante un estudio correlativo en sanos, adenomas y CCR.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Obtención de **datos**
- Análisis de **sncRNA-Seq**
- Análisis del **microbioma**

Punto de partida: archivos FastQ y TSV descargados de GEO, de ahí en adelante, análisis propio.

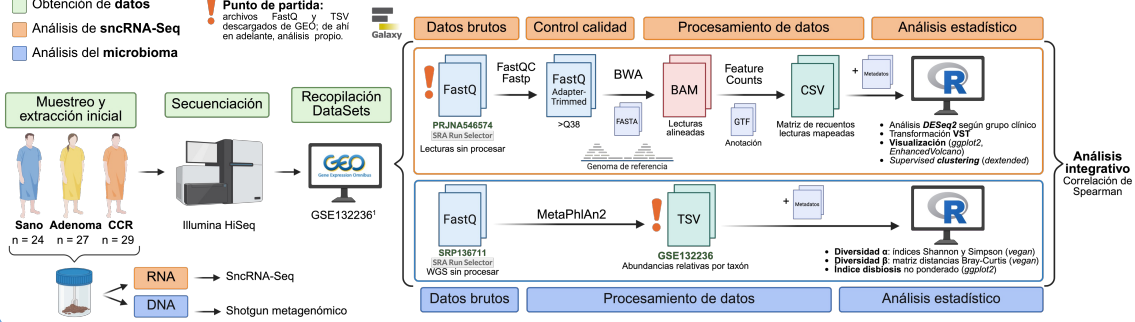

Figura 3. Procedencia de los datos¹ y *pipeline* para su procesamiento y análisis

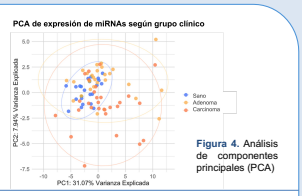

Figura 4. Análisis de componentes principales (PCA)

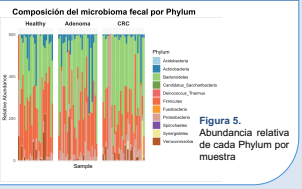

Figura 5. Abundancia relativa de cada Phylum por muestra

RESULTADOS

1 Perfiles de expresión de miRNAs

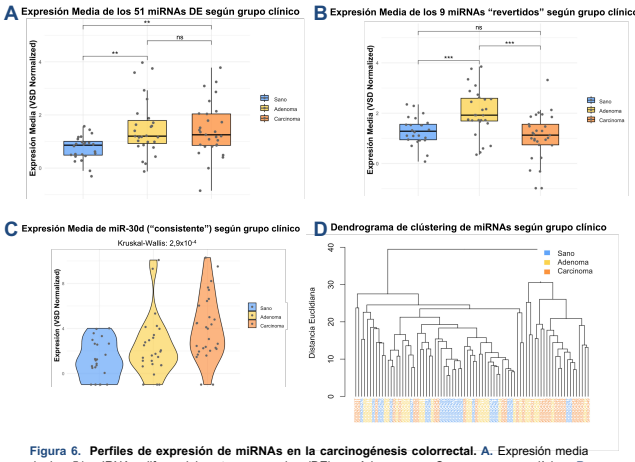

Figura 6. Perfiles de expresión de miRNAs en la carcinogénesis colorrectal. A. Expresión media de los 51 miRNAs diferencialmente expresados (DE) en Adenoma vs Sano por grupo clínico; **B.** Expresión media de los 9 miRNAs con pico en adenomas y descenso en CCR (perfil "revertido") por grupo clínico; **C.** Expresión media de miR-30d, con incremento progresivo en la secuencia sano - adenoma – CCR; **D.** Dendrograma de clustering jerárquico supervisado en función de distancias euclidianas, con muestras coloreadas según grupo clínico.
Significación según test de Kruskal–Wallis para comparaciones globales y test de Wilcoxon para comparaciones por pares; p<0,05 (*), p<0,01 (**), p<0,001 (***), no significativo (ns)

2 Diversidad y disbiosis del microbioma intestinal

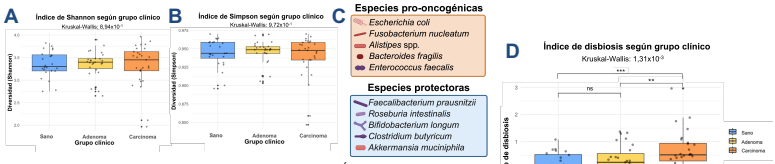

Figura 7. Evaluación de la disbiosis intestinal. A y B. Índices de diversidad a (Shannon, Simpson) según grupo clínico (ns); diversidad b (Bray-Curtis; no mostrada) según grupo clínico significativa (PERMANOVA p = 0,019); **C.** Especies bacterianas incluidas en el índice de disbiosis (protectoras y pro-oncogénicas)[2]; **D.** Índice de disbiosis ($\log_{10}$ [(Σ abundancias pro-oncogénicas + ε) / (Σ abundancias protectoras + ε)]) según grupo clínico; incremento progresivo.

3 Correlación e integración miRNAs - disbiosis

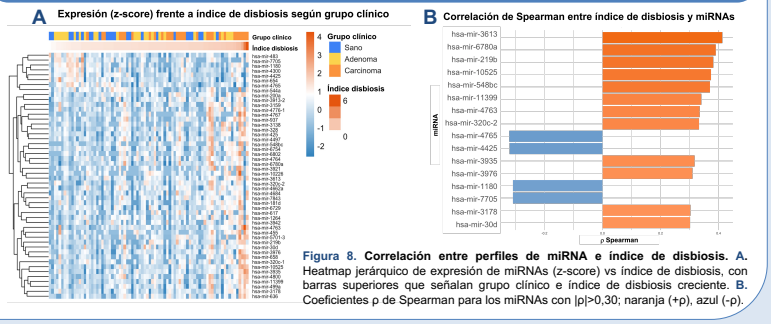

Figura 8. Correlación entre perfiles de miRNA e índice de disbiosis. A. Heatmap jerárquico de expresión de miRNAs (z-score) vs índice de disbiosis, con barras superiores que señalan grupo clínico e índice de disbiosis creciente. **B.** Coeficientes ρ de Spearman para los miRNAs con |ρ|>0,30; naranja (+ρ), azul (-ρ).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

1. Los perfiles de miRNAs ya están **alterados en adenomas** (miRNAs sobrerregulados), pero no discriminan claramente entre lesiones premalignas y CCR. **MiR-30d** como potencial biomarcador en heces.
2. Microbioma disbiótico con **diversidad estable** y composición alterada; **índice de disbiosis aumenta** progresivamente en la secuencia adenoma - carcinoma, aunque con valor limitado en adenomas.
3. Las **correlaciones moderadas** (|ρ|>0,30) apuntan a **sobreexpresión** conjunta de especies pro-oncogénicas - miRNAs (sin causalidad clara).

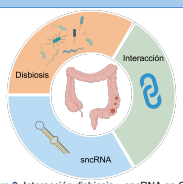

Figura 9. Interacción disbiosis – sncRNA en CCR

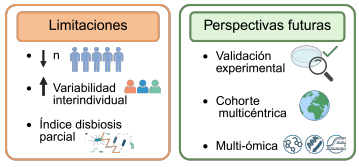

Figura 10. Limitaciones y perspectivas futuras

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarallo, S., Ferrero, G., Gallo, G., Francavilla, A., Clerico, G., Luc, A.R., Manghi, P., Thomas, A.M., Vineis, P., Segata, N., et al. (2019). Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. mSystems 4, e00289-19. https://doi.org/10.1128/mSystems.00289-19
2. Saus, E., Iraola-Guzmán, S., Willis, J.R., Brunet-Vega, A., and Gabaldón, T. (2019). Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. Mol Aspects Med 69, 93–106. https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.05.001