

## Cambios en la microbiota intestinal y el metaboloma fecal en función del daño de la mucosa intestinal

Sergio Ruiz-Saavedra<sup>1,2</sup>, Silvia Arboleya<sup>1,2</sup>, Alicja M. Nogacka<sup>1,2</sup>, Alberto Valdés<sup>3</sup>, Nuria Salazar<sup>1,2</sup>, Carmen González del-Rey<sup>4</sup>, Adolfo Suárez<sup>2,4</sup>, Ylenia Díaz<sup>5</sup>, Miguel Gueimonde<sup>1,2</sup>, Alejandro Cifuentes<sup>3</sup>, Sonia González<sup>2,6</sup>, Clara G. de los Reyes-Gavilán<sup>1,2</sup>

1) IPLA-CSIC; 2) ISPA; 3) Plataforma de Metabolómica CIAL-CSIC; 4) Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA); 5) Hospital Carmen y Severo Ochoa; 6) Universidad de Oviedo.

[sergio.ruiz@ipla.csic.es](mailto:sergio.ruiz@ipla.csic.es)

**INTRODUCCIÓN:** La alteración progresiva de la mucosa intestinal puede conducir, al cabo de los años, al desarrollo de cáncer colorrectal (CCR). Los pólipos intestinales son el primer signo macroscópico de dicha alteración. Las lesiones displásicas suelen presentar mayor riesgo de progresión a adenocarcinoma que las lesiones hiperplásicas. Estas lesiones se han asociado con cambios en la microbiota intestinal. Las alteraciones en el perfil fecal microbiano y metabólico pueden ser útiles para comprender la enfermedad y contribuir a su prevención. Sin embargo, la información disponible en estadios previos al CCR es aún escasa. **OBJETIVO:** Definir en una población adulta las alteraciones de la microbiota y el metaboloma fecal asociados al daño de la mucosa colorrectal. **METODOLOGÍA:** Se seleccionaron 77 voluntarios con edades entre 40 y 79 años entre los participantes del estudio MIXED, que fueron reclutados en dos hospitales de Asturias tras ser sometidos a colonoscopia dentro del programa de detección precoz de CCR. El diagnóstico clínico clasificó 32 voluntarios como grupo control, y 42 como grupo “pólipos”. Los análisis histológicos de las biopsias de pólipos extraídas de 35 de los voluntarios del grupo de pólipos revelaron que 9 presentaban lesiones hiperplásicas exclusivamente y 26 tenían lesiones displásicas. Se recogieron muestras fecales y se analizó la composición microbiana mediante amplificación y secuenciación del gen del ARN ribosómico 16S. La mutagenicidad fecal se determinó mediante adaptación del test de Ames. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCCs) se analizaron por cromatografía de gases y se realizó análisis metabólico no dirigido mediante UHPLC-Q/TOF MS. **RESULTADOS:** Los voluntarios del grupo de diagnóstico clínico de pólipos presentaron una abundancia mayor de la familia Eggerthellaceae y menor de Christensenellaceae que el grupo control. En aquellos del grupo pólipos para los que se tienen resultados anatomopatológicos, la presencia de displasia se relacionó con una menor abundancia del filo Bacillota y las familias Streptococcaceae y Erysipelotrichaceae y con mayor abundancia de Bifidobacteriaceae. Para el conjunto de individuos analizados, los AGCCs acético, propiónico y butírico se correlacionaron positivamente con la abundancia relativa de Lachnospiraceae y Erysipelatoclostridiaceae, y negativamente con Oscillospiraceae. Los niveles de mutagenicidad se asociaron con presencias diferenciales de géneros microbianos específicos. El análisis multivariante supervisado de metabolitos fecales mostró una separación parcial entre los grupos de diagnóstico clínico control y pólipos, y una separación mucho más clara dentro del grupo de pólipos entre los que presentaban lesiones displásicas e hiperplásicas. De los 13 metabolitos con tasa de cambio  $> 1.5$  y  $p < 0.05$  que diferencian al grupo control y al grupo con pólipos, 8 son de origen exógeno, probablemente alimentos. De los 15 metabolitos con tasa de cambio  $> 1.5$  y  $p < 0.05$  que diferencian dentro del grupo pólipos a aquellos que presentaban lesiones displásicas e hiperplásicas, 8 son de fuentes exógenas, mayoritariamente fármacos, y algunos de origen alimentario, mientras que los demás compuestos podrían provenir del metabolismo endógeno. **CONCLUSIONES:** Los daños de la mucosa colorrectal se asocian con grupos microbianos y metabolitos fecales específicos.

*Financiación:* RTI2018-098288-B-I00, MCIN/AEI/10.13039/501100011033/FEDER, “Una manera de hacer Europa”; AYUD/2021/50981, Principado de Asturias; S.R.-S., contrato predoctoral Severo Ochoa (2021- BP20-012), Principado de Asturias; S.A., contrato postdoctoral del ISPA; N.S., contrato RYC2021-033521-I, MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033 y European Union NextGenerationEU/PRTR.

**PALABRAS CLAVE:** Microbiota fecal, mucosa intestinal, metabolómica fecal, cáncer colorrectal.