

PROYECTO FINAL DE INGENIERÍA

**BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA
POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE
COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL
ASOCIADO A COLITIS**

Castelli, Lucía – LU: 1133508
Licenciatura en Biotecnología

Tutores:
Lic. Merlo, Joaquín
Universidad Argentina de la Empresa (UADE)
Laboratorio de Glicómica Funcional y Molecular
Instituto de Biología y Medicina Experimental – IBYME CONICET

Dra. Mariño, Karina
Universidad Argentina de la Empresa (UADE)
Laboratorio de Glicómica Funcional y Molecular
Instituto de Biología y Medicina Experimental – IBYME CONICET

18/07/2025

UADE

UNIVERSIDAD ARGENTINA DE LA EMPRESA
FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS

RESUMEN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), entre las cuales se encuentra la Colitis Ulcerosa (CU), son enfermedades inflamatorias crónicas que ocasionan anomalías funcionales y estructurales del tracto digestivo. En este sentido, la cronicidad de la inflamación aumenta el riesgo de cáncer colorrectal asociado a colitis (CCRAC). Esta neoplasia muestra patrones moleculares y genéticos similares a los del cáncer colorrectal esporádico; sin embargo, ambos tipos de cáncer colorrectal se distinguen en su cronología y secuencia de aparición de estas alteraciones, provocando en el caso del CCRAC una transformación maligna más rápida y con múltiples focos de origen. Para reducir la inflamación en las EII, el tratamiento de primera línea emplea agentes inmunosupresores. No obstante, se discute si su uso prolongado podría favorecer el desarrollo tumoral. Por este motivo, el tratamiento del CCRAC es complejo, y hoy en día todos los esfuerzos están dedicados a prevenir la malignización mediante vigilancia endoscópica, sin contar con biomarcadores para la predicción de la neoplasia en estos pacientes.

Considerando que la glicosilación de proteínas es una de las modificaciones postraduccionales más abundantes, y que media mecanismos celulares relevantes (con un rol particularmente importante en la respuesta inmunológica), el objetivo central de estas Tesis es identificar una firma glicobiológica que aporte al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y/o de prevención en pacientes con CU y en riesgo de desarrollar CCRAC. Con ese fin, se analizaron bases de datos públicas de transcriptómica de pacientes con inflamación intestinal (colitis ulcerosa izquierda y pancolitis), displasia y neoplasia asociada a colitis.

El análisis conjunto de dichos resultados y datos de modelos murinos permitió delinear una firma de 10 glicogenes desregulados en un modelo de CCRAC de manera diferencial respecto de inflamación intestinal (azoximetano/dextrán sulfato sódico, AOM-DSS): *Defa5*, *Lgals4*, *Lgals12*, *Slc26a2* (aumentados), *Icam1*, *Sell*, *Selp*, *St3gal1*, *Chi3l1*, Y *Chil3* (disminuidos). Estudiamos la desregulación de cuatro de estos genes (*Defa5*, *Lgals4*, *Lgals12* y *St3gal1*) por RT-qPCR en un modelo de colitis inducida por DSS y de CRRAC (AOM-DSS). Esta aproximación permitió validar la alteración de *Defa5*, y apoya la investigación de la firma glicobiológica obtenida en muestras de pacientes con CCRAC, con el objetivo de llegar a implementar estrategias de diagnóstico precoz en pacientes con CU.

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Ulcerative Colitis (UC), are chronic inflammatory diseases that produce functional and structural abnormalities in the digestive tract. In IBD, the chronicity of inflammation increases the risk of colitis-associated colorectal cancer (CACRC). This type of neoplasia shows molecular and genetic patterns similar to those in sporadic colorectal cancer; however, both types of cancer differ in the chronology and sequence of appearance of these alterations, causing in the case of CACRC a faster malignant transformation, with multiple foci of origin. To reduce inflammation in IBD, first-line treatment employs immunosuppressive agents. However, there is debate over whether their prolonged use could promote tumor development. For this reason, the treatment of CACRC is complex, and today all efforts are dedicated to preventing malignancy through endoscopic surveillance, without biomarkers for the prediction of neoplasia in these patients.

Considering that protein glycosylation is one of the most abundant post-translational modifications, and that it mediates relevant cellular mechanisms (with a particularly important role in the immune response), the central objective of this Thesis is to identify a glycobiological signature that contributes to the development of new diagnostic and/or prevention strategies in patients with UC and at risk of developing CACRC. To this end, public transcriptomics databases of patients with intestinal inflammation (left ulcerative colitis and pancolitis), dysplasia and colitis-associated neoplasia were analyzed.

The joint analysis of these results and data from murine models allowed to delineate a signature of 10 dysregulated glycogenes in a model of CACRC with respect to one of intestinal inflammation (azoxymethane/sodium dextran sulfate, AOM-DSS): *Defa5*, *Lgals4*, *Lgals12*, *Slc26a2* (upregulated), *Icam1*, *Sell*, *Selp*, *St3gal1*, *Chi3l1*, And *Chil3* (downregulated). We studied the dysregulation of four of these genes (*Defa5*, *Lgals4*, *Lgals12* and *St3gal1*) by RT-qPCR in a model of DSS-induced colitis and CACRC (AOM-DSS). This approach allowed validating the altered expression of *Defa5*, and supports future research of the glycobiological signature obtained in samples from patients with CACRC, with the aim of implementing early diagnostic strategies in patients with UC.

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
EII (IBD)	Enfermedades Inflamatorias Intestinales (<i>Inflammatory Bowel Diseases</i>)
CU (UC)	Colitis Ulcerosa (<i>Ulcerative Colitis</i>)
EC (CD)	Enfermedad de Crohn (<i>Crohn's Disease</i>)
CUq (qUC)	Colitis Ulcerosa Quiescente (<i>Quiescent Ulcerative Colitis</i>)
CU-I (L-UC)	Colitis Ulcerosa Izquierda (<i>Left-side UC</i>)
CCR (CRC)	Cáncer Colorrectal (<i>Colorectal Cancer</i>)
CCRAC (CACRC)	Cáncer Colorectal Asociado a Colitis (<i>Colitis-Associated Colorectal Cancer</i>)
CCRE (sCRC)	Cáncer Colorrectal Esporádico (<i>Sporadic Colorectal Cancer</i>)
LGD	Displasia de Bajo Grado (<i>Low-Grade Dysplasia</i>)
HGD	Displasia de Alto Grado (<i>High-Grade Dysplasia</i>)
AOM	Azoximetano (<i>Azoxymethane</i>)
DSS	Dextrán Sulfato Sódico (<i>Diocetyl Sodium Sulfosuccinate</i>)
MSI	Inestabilidad de Microsatélites (<i>Microsatellite Instability</i>)
CIMP	Fenotipo Metilador de Islas CpG (<i>CpG-Island Methylator Phenotype</i>)
dMMR	Reparación Deficiente de Emparejamientos Erróneos de ADN (<i>deficient DNA MissMatch Repair</i>)
CEP	Colangitis Esclerosante Primaria
MAMPs	Patrones Moleculares Asociados a Microbios (<i>Microbe-Associated Molecular Patterns</i>)
TLRs	Receptores tipo Toll (<i>Toll-Like Receptors</i>)
APCs	Células Presentadoras de Antígenos (<i>Antigen Presenting Cells</i>)
NETs	Trampas Extracelulares de Neutrófilos (<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>)
SLCs	Portadores de Soluto (<i>Solute Carriers</i>)
MH	Curación de la Mucosa (<i>Mucosal Healing</i>)
MES	Subpuntuación Endoscópica de Mayo (<i>Mayo Endoscopic Subscore</i>)
ICI	Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (<i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
TMB	Carga Mutacional Tumoral (<i>Tumor Mutational Burden</i>)
JAKs	Janus Quinasas (<i>Janus Kinases</i>)
CDR	Dominio de Reconocimiento de Carbohidratos (<i>Carbohydrate Recognition Domain</i>)
DEGs	Genes Diferencialmente Expresados (<i>Differentially Expressed Genes</i>)
logFC	Logaritmo de las veces de cambio (<i>log Fold Change</i>)
ORA	Ánalisis de Sobrerepresentación (<i>Overrepresentation Analysis</i>)
CIB	Carga Inflamatoria Acumulada (<i>Cummulative Inflammatory Burden</i>)

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO Y ASOCIADO A COLITIS: FISIOPATOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y DESAFÍOS ACTUALES	8
1.2. ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII): COLITIS ULCEROSA, CARACTERÍSTICAS, SINTOMATOLOGÍA, DIFERENCIAS CON LA ENFERMEDAD DE CROHN Y TRATAMIENTO ACTUAL	15
1.2.1. SINTOMATOLOGÍA	15
1.2.2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	15
1.2.3. CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES POR LA EXTENSIÓN DE LA INFLAMACIÓN: PROCTITIS ULCEROSA (E1), COLITIS ULCEROSA IZQUIERDA (E2) Y COLITIS ULCEROSA EXTENSA O PANCOLITIS (E3)	19
1.2.4. CURACIÓN DE LA MUCOSA Y SUBSCORE ENDOSCÓPICO DE MAYO	20
1.2.5. TRATAMIENTO ESTÁNDAR ACTUAL PARA LA COLITIS ULCEROSA.....	22
1.2.6. LA GLICOBIOLÓGÍA COMO LENGUAJE DE COMUNICACIÓN CELULAR EN FENÓMENOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS	22
1.2.1. GLICOGENES	28
1.3. MODELOS MURINOS PARA EL ESTUDIO DE COLITIS ULCEROSA Y CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS	31
2. OBJETIVOS	33
2.1. OBJETIVO GENERAL	33
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
3. HIPÓTESIS	34
4. MATERIALES Y MÉTODOS	35
4.1. ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO	35
4.1.1. OBTENCIÓN DE DATOS DE COHORTES PÚBLICAS	35

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLOGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

4.1.2. CONTROL DE CALIDAD Y PREPROCESAMIENTO DE DATOS DE COHORTES PÚBLICAS	42
4.1.3. ANÁLISIS FUNCIONAL DE DATOS TRANSCRIPTÓMICOS.....	43
4.1.4. DESARROLLO DE HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS	45
4.2. ESTUDIOS DE TRANSCRIPTÓMICA Y/O RT-QPCR EN MODELOS EXPERIMENTALES	46
4.2.1. MODELOS MURINOS	46
4.2.2. RT-QPCR	46
4.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
5. RESULTADOS.....	49
5.1. ESQUEMA DE TRABAJO	49
5.2. DESARROLLO DE UNA APLICACIÓN INTERACTIVA Y UN PAQUETE DE R PARA EL ANÁLISIS DE EXPRESIÓN DIFERENCIAL	50
5.3. ANÁLISIS DE LOS PERFILES TRANSCRIPCIONALES EN BASES DE DATOS PÚBLICAS.....	54
5.3.1. EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE GENES ENTRE PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA Y SUJETOS SANOS..	54
5.3.2. ANÁLISIS DE PACIENTES CON DISPLASIA, COLITIS ULCEROSA IZQUIERDA (E2), Y PANCOLITIS (E3) ...	68
5.3.3. ANÁLISIS DE BIOPSIAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS Y BIOPSIAS DE PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA.....	77
5.3.4. ESTUDIO DE DESREGULACIONES GENÉTICAS RELEVANTES EN LAS PATOLOGÍAS HUMANAS CON DATOS TRANSCRIPTÓMICOS DE MODELOS MURINOS	81
5.4. VALIDACIÓN DE RESULTADOS MEDIANTE RT-QPCR	84
6. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN	87
6.1. DESARROLLO DE UNA APLICACIÓN ONLINE Y PAQUETE DE R PARA EL ANÁLISIS DE DATOS TRANSCRIPTÓMICOS.....	87
6.2. INFLAMACIÓN Y TEJIDO SANO: DIFERENCIAS GLICOBIOLOGICAS.....	87
6.3. ESTADO DE REMISIÓN	89

6.4.	EXTENSIÓN DE LA INFLAMACIÓN Y DISPLASIA: MECANISMOS MOLECULARES.....	91
6.5.	DE LA INFLAMACIÓN A LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA: ANÁLISIS DE BASES DE DATOS DE PACIENTES Y DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS	93
6.6.	FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS	94
6.6.1.	<i>DEF45</i>	95
6.6.2.	GALECTINAS: <i>LGALS4</i> Y <i>LGALS12</i>	96
6.6.3.	<i>ST3GAL1</i>	98
6.6.4.	MOLÉCULAS DE ADHESIÓN: <i>SELL</i> , <i>SELP</i> , <i>ICAM1</i>	98
6.6.5.	<i>CHI3L1</i> Y <i>CHIL3</i>	99
6.6.6.	<i>SLC26A2</i>	101
6.7.	APORTES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	102
7.	BIBLIOGRAFÍA	103
8.	ANEXOS	127
8.1.	LISTA DE GENES GLICOBIOLÓGICOS O “GLICOGENES”	127
8.2.	GENES DESREGULADOS EN NEOPLASIA/CU QUIESCENTE PERO NO EN NEOPLASIA/PACIENTES SANOS 130	
8.3.	FIRMA GLICOBIOLÓGICA EXTENDIDA	131
8.4.	RESULTADOS DETALLADOS DE LA PCR EN TIEMPO REAL	133
8.5.	ANEXO DE SCRIPTS, TABLAS COMPLETAS, Y <i>DEGFIND</i>	134

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer colorrectal esporádico y asociado a colitis: fisiopatología, factores de riesgo y desafíos actuales

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las enfermedades oncológicas de mayor incidencia y letalidad, siendo el cuarto tipo de cáncer más frecuente en incidencia y tercero a nivel mundial de muertes relacionadas con cáncer, mientras que en Argentina es el tercero con mayor incidencia y cuarto con mayor mortalidad (Ferlay *et al.*, 2024) (Fig. 1). Aproximadamente el 9,4% de las muertes globales por cáncer se debieron al CCR en 2020 (Ferlay *et al.*, 2024), y en países desarrollados se observa una mayor incidencia pero menor mortalidad (Arnold *et al.*, 2017). En 2022, en Argentina se produjeron 8.800 fallecimientos como consecuencia del CCR, constituyendo este la cuarta causa de muerte por enfermedades neoplásicas luego del cáncer de mama, pulmón y próstata (Ferlay *et al.*, 2024) (Fig. 1). Si bien la incidencia máxima del CCR se da en pacientes de más de 70 años (Papamichael *et al.*, 2015) y aunque la incidencia total ha disminuido durante los últimos 10 años por la adopción de la colonoscopía de rutina como prueba de detección temprana, se ha observado un incremento en la incidencia en personas menores a 55 años (Siegel *et al.*, 2018).

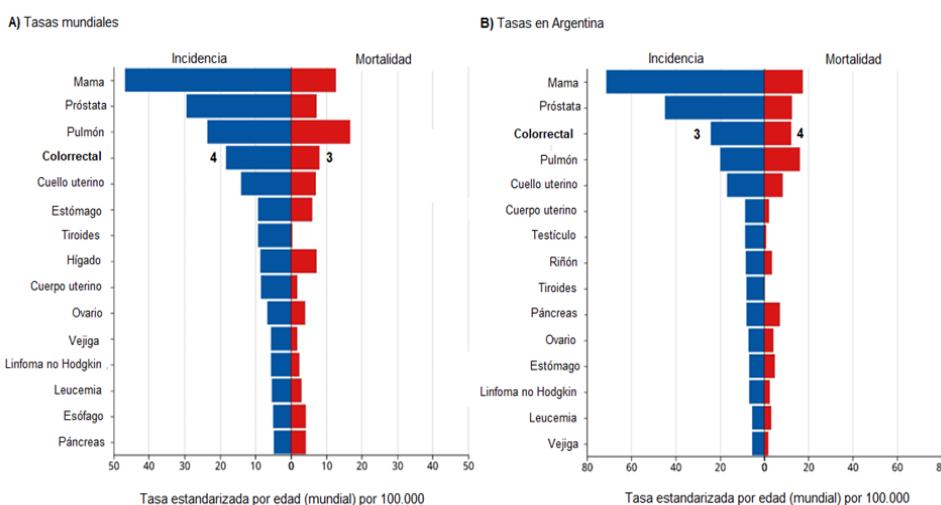


Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal con relación a los demás tipos de cáncer con mayores tasas de incidencia y mortalidad. Tasa estandarizada por edad (mundial) (ASR, *Age-Standardized Rate*) por 100.000, mostrando incidencia y mortalidad para ambos sexos en 2022. A) A nivel mundial, el cáncer colorrectal tiene la cuarta mayor incidencia a nivel mundial (ASR = 18.4) y es el tercer tipo de cáncer más mortal (ASR = 8.1). B) En Argentina, el cáncer colorrectal es el tercero con más incidencia (ASR = 24.2) y el cuarto más mortal (ASR = 12.2). Fuente: <https://gco.iarc.who.int/today/> (Ferlay *et al.*, 2024).

Aunque el 70% de los CCR afectan al colon y el 30% al recto (Baek y Kim, 2020), en la investigación y la práctica clínica se agrupan ambas localizaciones. Esto se debe a que tanto el colon como el recto forman parte del intestino grueso, considerado un único órgano por compartir una estructura anatómica e histológica similar, con funciones comunes como la concentración, reabsorción, transporte y excreción de las heces (Alzahrani *et al.*, 2021). Además, en ambos casos el CCR se origina por una proliferación aberrante de células epiteliales glandulares (Hossain *et al.*, 2022). En particular, este tipo de cáncer suele surgir como un pólipos adenomatoso benigno, que puede evolucionar hacia un adenoma avanzado con displasia de alto grado, y luego hacia un cáncer invasivo con posibilidad de metástasis. Estas diferentes etapas reflejan la acumulación progresiva de alteraciones genéticas propias del proceso de malignización, relacionadas a proteínas regulatorias de la proliferación, supervivencia, migración e invasión de células tumorales. En CCR se observan frecuentemente mutaciones en los genes *APC* (un gen supresor tumoral que regula la vía de señalización Wnt y cuya inactivación favorece la proliferación celular anormal, con 85% de frecuencia), *TP53* (un gen supresor tumoral clave en la respuesta al daño en el ADN y en la inducción de apoptosis, con 35-55%), *KRAS* (implicado en la transducción de señales que promueven el crecimiento y la supervivencia celular, 35-45%), *TGFBR2* (25-30%) y *SMAD4* (10-35%) (de Freitas Junior y Morgado-Díaz, 2016; Markowitz y Bertagnolli, 2009).

El CCR se clasifica en tres tipos: (a) esporádico (70% de los casos), causado por mutaciones puntuales en células individuales; (b) hereditario (5%), que incluye formas polipósicas y no polipósicas, donde se hereda una mutación en un alelo y la enfermedad aparece al mutar el otro; y (c) familiar (25%), técnicamente también hereditario, pero sin pertenecer a las formas definidas para (b) (Mármol *et al.*, 2017; Ullah *et al.*, 2023). Como factores ambientales, la obesidad, la baja actividad física, el tabaquismo activo y pasivo, el consumo de alcohol, una dieta poco saludable y/o rica en carnes rojas y sal, los cambios en el microbioma intestinal y la reducción de su diversidad están estrechamente relacionados con la incidencia de cáncer colorrectal (Lewandowska *et al.*, 2022; Roshandel *et al.*, 2024).

Actualmente se reconocen cuatro subtipos moleculares consenso (*Consensus Molecular Subtypes*, CMS) de tumores colorrectales, asociados a distintas prognosis y respuesta a tratamientos (Guinney *et al.*, 2015; Ten Hoorn *et al.*, 2022): (a) CMS1 (14%) o “*MSI-like*”

(*MicroSatellite Instability-like*), con mutaciones en genes involucrados en la reparación del ADN como *BRAF*, lo que genera una alta carga mutacional, y con hipermetilación de las islas CpG (*CpG-Island Methylator Phenotype*, CIMP); (b) CMS2 (37%) o “canónico”, con alta inestabilidad cromosómica y activación de las vías de señalización de Wnt y Myc, involucradas en la tumorigénesis; (c) CMS3 (13%) o “metabólico”, con desregulación de rutas metabólicas y *KRAS* mutado; y (d) CMS4 (23%) o “mesenquimal”, con características morfológicas propias de la transición epitelio-mesenquimal (*Epithelial-Mesenchymal Transition*, EMT), un fenotipo CIMP y la activación de la vía de TGF-β (Franke *et al.*, 2019).

En la práctica clínica, la carga mutacional tumoral (*Tumor Mutational Burden*, TMB) es un criterio importante para evaluar cursos de acción. Una TMB alta se asocia a una mejor respuesta a tratamientos con inhibidores de puntos de control inmunitario (*Immune Checkpoint Inhibitors*, ICIs), como terapias anti-PD-1. Los pacientes de varios tipos de cáncer tratados con las mismas presentan una mayor sobrevida si sus tumores tienen una carga mutacional alta, debido a que los consecuentes neoantígenos son más fácilmente reconocibles por el sistema inmune (Hugo *et al.*, 2016; Le *et al.*, 2015; Rizvi *et al.*, 2015; Rosenberg *et al.*, 2016; Snyder *et al.*, 2014; Van Allen *et al.*, 2015). Por otra parte, la inactivación de genes involucrados con la reparación del ADN (*deficient DNA MissMatch Repair*, dMMR) puede generar inestabilidad de microsatélites (*MicroSatellite Instability*, MSI). Este fenómeno ocurre cuando los microsatélites, regiones repetitivas de ADN no codificante, cambian su número de bases repetidas por errores que no se corrigen. Por este motivo, la MSI indica un mal funcionamiento de la maquinaria de reparación del ADN, lo que favorece la acumulación de mutaciones en células tumorales. Debido a esto, una alta MSI promueve, como una alta TMB, la generación de neoantígenos inmunogénicos que facilitan el reconocimiento y la destrucción más efectiva de células cancerosas por el sistema inmune (Lin *et al.*, 2020; McGranahan *et al.*, 2016; Riaz *et al.*, 2016; Schumacher & Schreiber, 2015). Por lo tanto, ambos parámetros (MSI y TMB) son empleados en la clínica como herramientas de diagnóstico molecular para estratificar pacientes y seleccionar candidatos adecuados para inmunoterapia.

El cáncer colorrectal asociado a colitis (CCRAC) es una neoplasia asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), tales como la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). Las mismas ocasionan anomalías funcionales y estructurales del

tracto digestivo, y la cronicidad de la inflamación fomenta el desarrollo neoplásico (Beaugerie e Itzkowitz, 2015). Si bien la incidencia de cáncer colorrectal es mayor en personas con EII que en la población general, dentro de las EII, la misma es veinte veces superior para los pacientes con CU, mientras que en la EC es tres veces mayor (Lewandowska *et al.*, 2022).

El CCRAC evoluciona mediante la secuencia "inflamación-displasia-carcinoma" (Porter *et al.*, 2021), en la cual la inflamación sienta las bases para la aparición de una displasia que, si bien es benigna, aumenta hasta cuatro veces el riesgo de una progresión maligna (Zhou *et al.*, 2023b). Esta progresión puede darse desde una displasia de bajo grado, pasando o no por displasia de alto grado antes de convertirse en CCRAC (Zhou *et al.*, 2023b). La inflamación crónica puede llevar al desarrollo de una mucosa precancerosa mediante la producción de especies reactivas del oxígeno como parte de la respuesta inmunológica, generando daño oxidativo y mutaciones. Las mismas terminan resultando en la activación de vías de señalización que favorecen la carcinogénesis y silencian la supresión tumoral (Beaugerie e Itzkowitz, 2015). Además, en CCRAC se ejerce una presión selectiva que acelera la evolución de las células malignas, debido a la naturaleza recurrente-remitente de la inflamación y la regeneración epitelial proliferativa para reemplazar células dañadas (Porter *et al.*, 2021). En cuanto a la forma específica de esta evolución, parte de la evidencia parece indicar que la mucosa crónicamente inflamada de pacientes con EII experimenta una "cancerización de campo", es decir, alteraciones moleculares asociadas al cáncer que se acumulan en el tiempo incluso antes de que haya evidencia histológica de displasia. Esto podría explicar la predisposición de la mucosa de EII para desarrollar cambios precancerosos y cancerosos multifocales a lo largo del tracto gastrointestinal. De hecho, en la CU, la inflamación prolongada provoca cambios genéticos y epigenéticos generalizados en toda la mucosa colónica, no solo en lesiones aisladas. Por otro lado, se ha propuesto una contrateoría que también es respaldada por evidencia y recibe el nombre de "Big Bang". En este modelo, las células pro-tumorigénicas con múltiples mutaciones *driver* surgen espontáneamente, seguidas de expansión clonal que da origen al tumor (Zhou *et al.*, 2023b).

El CCRAC muestra patrones moleculares y genéticos similares a los del cáncer colorrectal esporádico (CCRE), tales como mutaciones en *APC*, activación del oncogén *KRAS*, inducción de COX-2 (ciclooxygenasa-2, una enzima proinflamatoria que favorece la

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

tumorigénesis a través de la síntesis de prostaglandinas) y pérdida de función de *TP53* (Beaugerie e Itzkowitz, 2015; Zhou *et al.*, 2023b). Sin embargo, ambos tipos de cáncer colorrectal (CCR) se distinguen por la diferente cronología y secuencia de aparición de estas alteraciones, provocando en el caso del CCRAC una transformación maligna más rápida y con múltiples focos de origen a lo largo del colon (Zhou *et al.*, 2023b) (**Fig. 2**).

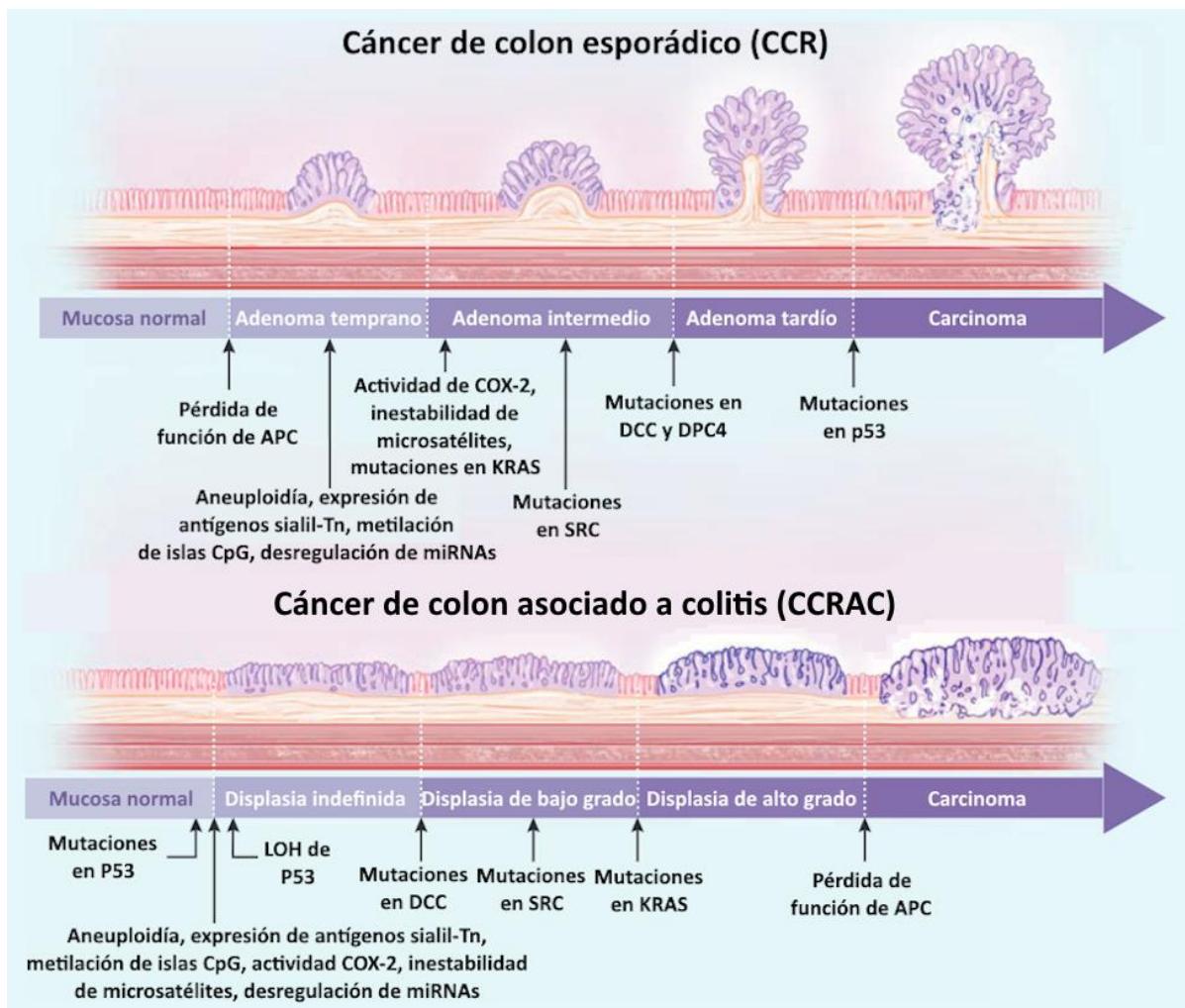


Figura 2. Diferencias temporales y secuenciales en los eventos moleculares que dan lugar al desarrollo de CCR esporádico y CCR asociado a colitis. En CCRE, la mayoría de los tumores esporádicos provienen de una lesión previa que progresó hasta convertirse en un adenocarcinoma, siendo la pérdida de la función de APC la puerta de entrada a la presencia de otras alteraciones como la mutación, o pérdida de heterocigocidad (LOH, *Loss Of Heterocigosity*) de *TP53*. En el cáncer colorectal asociado a colitis, una lesión displásica precursora aparece en la mucosa del colon y progresó a lo largo de varios estadios hasta la formación del carcinoma. Aunque las alteraciones moleculares en CCRAC son casi las mismas, los momentos y la secuencia de aparición difieren en ambos casos. Por ejemplo, en CCRAC, las mutaciones o la pérdida de la función de *TP53* se observan en etapas tempranas, mientras que la pérdida de la función de APC es un evento tardío y menos común. Adaptado de Beaugerie e Itzkowitz, 2015.

El riesgo de desarrollar CCRAC en un paciente con EII aumenta si padece además de colangitis esclerosante primaria (CEP), una condición de inflamación crónica de los ductos biliares que aparece en alrededor del 10% de pacientes con EII (Zhou *et al.*, 2023b). La CEP eleva el riesgo de desarrollar CCRAC de 5 a 9 veces a comparación de aquellos pacientes con EII que no tienen esta enfermedad (Zhou *et al.*, 2023b). Además, la CEP es más común en pacientes con CU que con EC (Le Berre *et al.*, 2023). Por otro lado, las interacciones microbiota-huésped juegan un papel importante tanto en las EII como en CCRAC (Kang y Martin, 2017; Li *et al.*, 2023). En modelos experimentales de CCRAC con ratones genéticamente modificados tal que son susceptibles a la inflamación o al cáncer, no se observó desarrollo tumoral cuando los ratones estaban libres de gérmenes o eran tratados con antibióticos (Beaugerie e Itzkowitz, 2015).

El tratamiento de primera línea para pacientes con EII emplea agentes inmunomoduladores. No obstante, se ha propuesto que su uso prolongado podría favorecer el desarrollo tumoral (Axelrad *et al.*, 2016). El uso de tiopurinas aumenta el riesgo de desarrollo tumoral, pero ese riesgo disminuye si el medicamento deja de tomarse: en el caso de terapias biológicas (ej. anti-TNF) se observaron resultados conflictivos. El motivo detrás de este comportamiento paradójico aún no se comprende completamente, pero una teoría plantea que incluso niveles residuales de inflamación tras el tratamiento de la EII podrían bastar para impulsar el desarrollo tumoral (Zhou *et al.*, 2023b). En este sentido, el tratamiento de los pacientes con CCRAC se vuelve difícil, y actualmente, si bien controlar la inflamación intestinal es fundamental en las EII, el foco está en prevenir la malignización mediante vigilancia endoscópica. Dado que el riesgo de desarrollar CCRAC aumenta con la extensión y duración de la inflamación, hoy se comienza la vigilancia alrededor de los ocho años post-diagnóstico; in embargo, algunos pacientes desarrollan CCRAC antes de los ocho años de una EII, incluyendo un ~13% que ya presenta cáncer en el momento del diagnóstico inicial (Zhou *et al.*, 2023b). Los pacientes con tumores del lado derecho requieren particular atención, ya que suelen tener un peor pronóstico y ser más propensos a la metástasis que los tumores del lado izquierdo (Adebayo *et al.*, 2023).

Si el CCRAC se detecta en estadios tempranos, el tratamiento suele ser la remoción quirúrgica más quimioterapia, sumado a radioterapia si el tumor no puede ser completamente

removido. Lamentablemente, la quimioterapia puede derivar en efectos secundarios no deseados como anemia o neutropenia (un recuento bajo de neutrófilos o glóbulos rojos, respectivamente), mucositis, vómitos, fatiga, trastornos hematológicos y toxicidad hepática (Adebayo *et al.*, 2023). En particular, en más del 85% de los pacientes el oxaliplatino genera neurotoxicidad periférica, un problema clínico grave pero reversible que limita la dosis y que podría llevar a la interrupción del tratamiento (Cheng *et al.*, 2023). En este sentido, y si bien hay diferencias importantes entre el CCRAC y el CCR esporádico (incluyendo que suele presentar tumores de mayor grado maligno, menos diferenciados y con mayor probabilidad de ser multifocales y sincrónicos, especialmente en etapas avanzadas), los tratamientos actuales para pacientes con cáncer colorrectal son los mismos independientemente de los mecanismos de generación. Estas opciones de tratamiento incluyen cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y tratamientos dirigidos, como los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Herrera-Gómez *et al.*, 2022). Comparadas con las cirugías de tumores esporádicos, las cirugías en pacientes con CCRAC suelen ser más extensas (como la proctocolectomía total) en vez de resecciones segmentarias, incluso cuando la localización del tumor es similar. Esto se debe a la naturaleza multifocal de la neoplasia en las EII (Holubar *et al.*, 2021). Notablemente, el uso de ICI, si bien es efectivo para contrarrestar la inmunosupresión tumoral, puede provocar colitis inmunomedida (*Immune-Mediated Colitis, ImC*) en el colon, una respuesta autoinmune debida a la naturaleza del tratamiento. La presencia de EII predispone al paciente a desarrollar ImC pero no parece empeorar la sobrevida (Giesler *et al.*, 2025). A su vez, un estudio del año 2020 en un modelo murino de CCRAC concluyó que el tratamiento anti-PD1 no redujo la proliferación tumoral o incluso la potenció, sin intensificar la inflamación intestinal (Collard *et al.*, 2020).

En la actualidad, la investigación clínica se centra en identificar subconjuntos de pacientes de CCR que respondan efectivamente a distintos tratamientos y en desarrollar combinaciones de estrategias clínicas para tratar a pacientes con diferentes composiciones genéticas (Gandini *et al.*, 2023). El tratamiento de los pacientes con CCRAC es complejo, y hoy en día todos los esfuerzos están dedicados a prevenir la malignización mediante vigilancia endoscópica, pero no existen biomarcadores para la predicción de la neoplasia en estos pacientes.

1.2. Enfermedades inflamatorias intestinales (EII): colitis ulcerosa, características, sintomatología, diferencias con la enfermedad de Crohn y tratamiento actual

1.2.1. Sintomatología

La colitis ulcerosa está definida por una inflamación crónica de la mucosa colónica, que comienza desde el recto y se extiende proximalmente de forma continua, simétrica y circunferencial. La colonoscopia frecuentemente revela una pérdida del patrón vascular típico, granularidad, friabilidad y ulceración, así como abscesos crípticos y pólipos inflamatorios (también llamados pseudopólipos), que eventualmente acortan el colon. Por lo general, esta afección presenta un curso recidivante y remitente (Lynch y Hsu, 2023; Zhou *et al.*, 2023b; Sambuelli *et al.*, 2019). Los síntomas más frecuentes incluyen sangrado rectal, incontinencia fecal o urgencia defecatoria, diarrea, secreciones mucosas y dolores abdominales similares a calambres, especialmente antes de la deposición y aliviada por ella. Además, el 20-35% de los pacientes pueden presentar manifestaciones extraintestinales como artritis periférica, y más comúnmente en colitis ulcerosa que en enfermedad de Crohn, colangitis esclerosante primaria y pioderma gangrenoso (Le Berre *et al.*, 2023). También puede ocasionar síntomas sistémicos como fatiga, náuseas o vómitos, pérdida de peso, y fiebre. Debido a que muchos de estos síntomas no son específicos de la CU o las EII en general, el diagnóstico debe basarse en la combinación de características clínicas, serológicas, endoscópicas, histopatológicas y radiológicas (Gecse y Vermeire, 2018). A largo plazo, la CU puede reducir significativamente la calidad de vida y llevar a hospitalización e incluso colectomía, extirpación total o parcial del colon (Boal Carvalho y Cotter, 2017).

1.2.2. Etiología y fisiopatología

La patogénesis de la enfermedad se caracteriza por una barrera epitelial intestinal defectuosa con menor secreción de *mucus*, esencial para lubricar el paso de los alimentos y proteger el epitelio frente a patógenos. El *mucus* está compuesto mayoritariamente por mucinas (proteínas altamente glicosiladas), principalmente mucina 2 (MUC2), que homopolimeriza mediante enlaces disulfuro (S-S) en sus extremos N y C ricos en cisteína, formando una red

flexible (Grondin *et al.*, 2020; Le Berre *et al.*, 2023). En CU hay una menor producción de mucinas (en parte por la reducción en el número de las células calciformes que las secretan), y, además, su sulfatación está alterada, modificando sus propiedades (Klinken *et al.*, 1999). Estos cambios, sumados al daño de la barrera epitelial, aumentan la permeabilidad, incrementando el ingreso de antígenos desde el lumen en un *loop* retroalimentado que promueve la inflamación (Ordás *et al.*, 2012). Debido a que muchas bacterias que colonizan el intestino están asociadas al *mucus*, las mucinas son fundamentales en el establecimiento de la microbiota (Joja *et al.*, 2025).

La integridad de la barrera epitelial se ve comprometida aún más por la sobreexpresión de claudinas, proteínas formadoras de poros en las uniones estrechas apicales involucradas en la comunicación paracelular (Le Berre *et al.*, 2023). El intestino también produce defensinas, péptidos inicialmente caracterizados por su actividad antibacteriana, pero hoy se sabe que además juegan un papel altamente relevante en la reparación del epitelio y la mantención de la barrera epitelial (Fu *et al.*, 2023). Si bien en CU se ha propuesto como mecanismo una respuesta inmune innata y adaptativa aberrante contra antígenos microbianos (**Fig. 3**), la injuria epitelial en esta enfermedad toma cada vez más relevancia (Wan *et al.*, 2022).

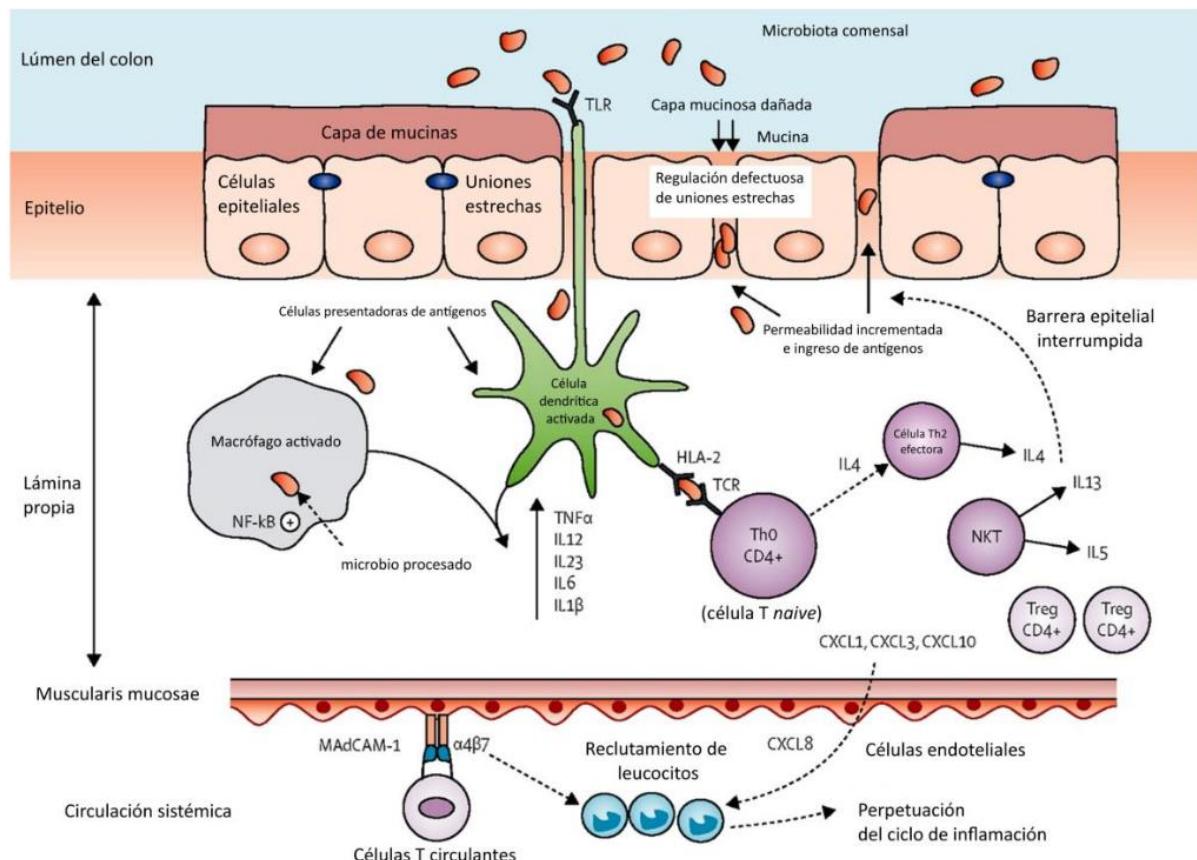


Figura 3. Fisiopatología de la colitis ulcerosa. La pérdida de uniones estrechas y la reducción del *mucus* aumentan la permeabilidad del epitelial, permitiendo que las células presentadoras de antígeno (CPAs) reconozcan la microbiota comensal en la lámina propria. Esto activa vías como NF- κ B, estimulando la producción de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento leucocitario. Las CPAs también inducen la diferenciación de linfocitos T CD4 $^{+}$ vírgenes a células T_H2 efectoras que liberan IL-4. Además, las células NKT producen IL-13 que dañan más al epitelio. Los linfocitos T circulantes con integrina- α 4 β 7 se adhieren a la adhesina vascular mucosa 1 (MAdCAM-1) de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, de expresión aumentada en el intestino inflamado. Adaptado de Ordás *et al.*, 2012.

La alteración en la composición y diversidad de la microbiota intestinal, entendida como un desequilibrio entre microorganismos comensales y (potencialmente) patogénicos, se llama *disbiosis*, y su conexión con las EII está ampliamente estudiada (Santana *et al.*, 2022). En el intestino de pacientes con CU, hay una disminución de especies como *Roseburia hominis* y *Faecalibacterium prausnitzii*, bacterias comensales que producen butirato, un ácido graso de cadena corta clave como fuente de energía para colonocitos con actividad antimicrobiana y antiinflamatoria (Le Berre *et al.*, 2023; Schulthess *et al.*, 2019). La deficiencia de butirato favorece procesos metabólicos anaeróbicos, que generan menos energía que los aeróbicos, resultando en estrés oxidativo y daño al epitelio. Además, los procesos anaeróbicos favorecen

la expansión de anaerobios facultativos, que liberan toxinas que producen más daño al epitelio y a la mucosa intestinal. Sumado a esto, en CU activa hay menos bacterias del género *Bacteroides* cuanto mayor es la inflamación, pero en pacientes en remisión su número aumenta; esto sugiere su posible rol inmunomodulador, posiblemente relacionado con la supresión de las respuestas inflamatorias mediadas por células T *helper* de tipo 1 (T_{H1}) y 2 (T_{H2}) (Nishihara *et al.*, 2021; Popov *et al.*, 2021). De manera contraria, se ha demostrado que *Listeria monocytogenes*, que induce una respuesta inmune de tipo T_{H1} , aumenta en pacientes con EII (Santana *et al.*, 2022).

En CU, la pérdida de las uniones estrechas del epitelio y la reducción del *mucus* permite que las bacterias atraviesen la barrera intestinal, activando de forma aberrante a las células presentadoras de antígenos (*Antigen Presenting Cells*, APC), es decir, macrófagos y células dendríticas, presentes en la lámina propia (Kałužna *et al.*, 2022; Ordás *et al.*, 2012). Esto ocurre mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a microbios (*Microbe-Associated Molecular Patterns*, MAMPs) por receptores de tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLRs), lo que detona cascadas de señalización como NF- κ B, que desencadenan la secreción de citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, IL-18 y TNF- α (De Souza y Fiocchi, 2016; Neurath, 2014; Ordás *et al.*, 2012). Esto resulta en una activación de la respuesta adaptativa de perfil menos tolerogénico, con células T reguladoras (T_{REG}) con actividad inmunorregulatoria reducida. Además, las APC favorecen la migración y la degranulación de los neutrófilos, células de la respuesta innata que componen la mayoría del infiltrado inmune en el intestino inflamado. Estas células liberan trampas extracelulares (*Neutrophil Extracellular Traps*, NETs), estructuras reticuladas de cromatina y sustancias antimicrobianas para inmovilizar y neutralizar patógenos, que estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias. Ante su activación excesiva y prolongada, los neutrófilos pueden dañar significativamente al tejido (Leppkes y Neurath, 2020).

En CU también hay una respuesta atípica de las células T *helper* (T_H). Por ejemplo, los linfocitos T_{H2} en CU tienen una activación excesiva, que contribuye a la inflamación crónica, mediando la respuesta humorral (por ejemplo, mediante secreción de IL-4 e IL-10), y afectando negativamente la integridad intestinal induciendo apoptosis, inhibiendo la regeneración, y aumentando la expresión de claudina-2 mediante la secreción de IL-13 (Kałužna *et al.*, 2022;

Ordás *et al.*, 2012). Por último, los linfocitos T_H9 también se encuentran aumentados en CU. Los mismos secretan IL-9, una interleuquina involucrada en la respuesta alérgica y a parásitos, la activación de mastocitos y eosinófilos, el infiltrado de neutrófilos, y la permeabilidad del epitelio al influenciar la expresión de proteínas formadoras de uniones estrechas. También son de relevancia en CU las células T_H17, que se diferencian a partir de células T CD4⁺ en presencia de IL-6, TGF-β, IL-21 e IL-23. Estos linfocitos, que están aumentados en CU, secretan citocinas como IL-21, IL-22, IL-12, TNF-α, e IL-17A. Las últimas estimulan a monocitos, células epiteliales y endoteliales para que liberen quimiocinas (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8), que atraen linfocitos y neutrófilos al tejido inflamado (Kałužna *et al.*, 2022).

La respuesta atípica de las células T_H y el desequilibrio de las células T_{REG} provocan la producción desregulada de varias citocinas clave y han determinado el enfoque terapéutico de la colitis ulcerosa hacia los fármacos anticitocinas. Estas citocinas incluyen el TNF, el interferón gamma (T_H1), la IL-5, la IL-6, la IL-13 (T_H2), la IL-17, la IL-21 y la IL-22 (T_H17), y se han implicado de diversas maneras en la fisiopatología de la colitis ulcerosa (Kałužna *et al.*, 2022). Las citocinas proinflamatorias también regulan positivamente la expresión de la adresina vascular mucosa 1 (MadCAM-1) en el endotelio vascular de los vasos sanguíneos mucosos, promoviendo la extravasación de leucocitos al tejido, a través de la interacción con la integrina-α4β7 (Ordás *et al.*, 2012). En tanto, un estudio de 2022 identificó que las células B intestinales y circulantes en CU estaban reducidas en diversidad y nivel de maduración (Uzzan *et al.*, 2022).

1.2.3. Clasificación de enfermedades inflamatorias intestinales por la extensión de la inflamación: proctitis ulcerosa (E1), colitis ulcerosa izquierda (E2) y colitis ulcerosa extensa o pancolitis (E3)

La CU puede definirse por la extensión de la inflamación colorrectal a nivel radiográfico, endoscópico o histológico. Los tres subgrupos de CU definidos por extensión son:

1. Proctitis ulcerosa (E1): afectación limitada al recto (es decir, la extensión proximal de la inflamación es distal a la unión rectosigmoidea).
2. CU izquierda (E2) (también conocida como CU distal): afectación limitada a la porción del colon y recto distal al ángulo esplénico.

3. CU extensa (E3), también conocida como pancolitis: afectación que se extiende proximal al ángulo esplénico.

Este sistema de clasificación en tres niveles asiste en la determinación del tratamiento médico y el pronóstico: la extensión de la colitis influye en la actividad o gravedad de la enfermedad, en el uso de medicamentos, y en las tasas de hospitalización y colectomía, así como en el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (Silverberg *et al.*, 2005). En particular, el riesgo acumulado de CCR tras 30 años de enfermedad varía entre un 0 y 12% en pacientes con proctitis ulcerosa, y entre un 4 y 47% en aquellos con enfermedad extensa o pancolitis (Silverberg *et al.*, 2005).

Aproximadamente entre el 20% y el 40% de los pacientes con CU presentan enfermedad en todo o la mayor parte del colon; estos pacientes, con colitis ulcerosa extensa, tienen el peor pronóstico, representando la mayoría de las muertes asociadas con la CU (Cuffari *et al.*, 2005). Estos pacientes también presentan la respuesta menos favorable al tratamiento, una evolución más agresiva de la enfermedad, y son más propensos a sufrir complicaciones extraintestinales (como artropatía y uveítis), y requieren colectomía con más frecuencia que aquellos con enfermedad del lado izquierdo; eventualmente el 40% incluso requerirá una colectomía total (Cuffari *et al.*, 2005). Además, y de particular interés para esta Tesis, los pacientes con CU extensa tienen el mayor riesgo de desarrollar displasia y cáncer colorrectal (Cuffari *et al.*, 2005; Munkholm, 2003). El caso de un paciente con pancolitis plantea al especialista las decisiones terapéuticas más difíciles en cuanto al momento y el uso de ciertos medicamentos en comparación con la colectomía total. La extensión de la enfermedad y la edad temprana en el momento del diagnóstico son determinantes importantes e independientes de un aumento del riesgo relativo en comparación con la población general (Cuffari *et al.*, 2005).

1.2.4. Curación de la mucosa y *subscore endoscópico de mayo*

En el pasado, el tratamiento de la CU se centraba en el manejo de los síntomas y el mantenimiento de la remisión clínica. En la actualidad, sin embargo, el foco se movió a la curación de la mucosa (*Mucosal Healing*, MH), porque se asocia con un menor riesgo de recurrencia, hospitalizaciones y colectomía. La importancia de la MH se conoce desde 1966,

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

cuando Wright y Truelove concluyeron que los pacientes con MH presentaban remisión clínica con mayor frecuencia al cabo de un año (40 frente a 18%) (Boal Carvalho y Cotter, 2017; Viscido *et al.*, 2022; Wright y Truelove, 1966). Estos investigadores establecieron el primer criterio de evaluación de actividad endoscópica, pero con los años se desarrollaron otros, como la escala de Baron, el índice endoscópico de Rachmielewitz y el índice de St. Mark, pero el criterio más comúnmente adoptado en la clínica es la escala endoscópica de Mayo (*Mayo Endoscopic Score*, MES) (Boal Carvalho y Cotter, 2017). La misma consta de cuatro componentes, cada uno con su propio puntaje; la suma de estos da un puntaje total entre 0 y 12 (ver **Tabla I**) (Schroeder *et al.*, 1987).

TABLA I. Sistema de puntuación para la evaluación de la actividad de la colitis ulcerosa. Adaptado de Schroeder *et al.*, 1987.

Frecuencia de las deposiciones
0 = Frecuencia normal para el paciente
1 = 1-2 más deposiciones de lo normal
2 = 3-4 más deposiciones de lo normal
3 = 5+ deposiciones más de lo normal
Sangrado rectal
0 = Nulo
1 = Vetas de sangre con heces menos de la mitad del tiempo
2 = Sangrado obvio con la mayoría de las deposiciones
3 = Paso únicamente de sangre
Hallazgos en rectosigmoidoscopia flexible
0 = Enfermedad normal o inactiva
1 = Enfermedad leve (eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve)
2 = Enfermedad moderada (eritema marcado, patrón vascular ausente, friabilidad, erosiones)
3 = Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)
Evaluación global del médico
0 = Normal
1 = Enfermedad leve
2 = Enfermedad moderada
3 = Enfermedad severa

En la clínica, la curación de la mucosa se mide a través de la curación endoscópica (*endoscopic healing*, EH). En este sentido, la MH suele definirse como una mucosa normal en exámenes endoscópicos (MES 0) o con eritema y friabilidad leves (MES 1), aunque el primer puntaje se asocia a mejores resultados a largo plazo. La MH es considerada como la meta final del tratamiento, y muchas drogas de uso actual la pueden inducir y mantener en la mayoría de los pacientes, pero anti-TNF- α tiene los mejores resultados en CU moderada y severa (Boal Carvalho y Cotter, 2017; Viscido *et al.*, 2022).

1.2.5. Tratamiento estándar actual para la colitis ulcerosa

La selección de tratamientos para CU depende de la severidad y la extensión de la enfermedad. En casos de CU leve a moderada, el tratamiento de primera línea para inducir la remisión clínica es la mesalazina de forma rectal (con supositorios) en proctitis, o combinada oral más rectal en colitis izquierda (E2) o extensa (E3). Si no hay respuesta, se usan corticoides, como prednisona o beclometasona. El mantenimiento de la remisión es con mesalazina, y en proctitis en forma de rectal u oral; en CU izquierda o extensa es de forma oral o tópica. En la CU moderada a severa, se inicia inducción con corticoides orales y el mantenimiento se realiza con inmunosupresores (tiopurinas) o con biológicos (anti-TNF como infliximab, anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ como vedolizumab, anti-IL12/23 subunidad p40 como ustekinumab), o pequeñas moléculas (inhibidores de JAK kinasas como tofacitinib para JAK2/3 o upadacitinib para JAK1, que bloquean la vía de señalización proinflamatoria JAK-STAT, o moduladores del receptor de S1P, un receptor acoplado a proteína G, secuestrando los linfocitos en los nódulos linfáticos, como ozanimod). En casos graves o con mala farmacocinética, se recomienda combinar biológicos con inmunosupresores. En la colitis aguda grave, el paciente debe ser hospitalizado y tratado con corticoides intravenosos, hidratación, heparina para prevenir trombosis, y corrección de anemia y anomalías electrolíticas. Si no hay mejora en 3 días, se administra ciclosporina o infliximab, y si no hay respuesta en 4–7 días, se indica colectomía (Cai *et al.*, 2021; Le Berre *et al.*, 2023).

1.2.6. La glicobiología como lenguaje de comunicación celular en fenómenos fisiológicos y patológicos

La glicobiología estudia la estructura, biosíntesis y función de los glicanos. Estos oligosacáridos o glicanos, unidos a lípidos y proteínas, conforman glicoconjungados que pueden encontrarse tanto en la superficie celular como secretados (por ejemplo, formando parte de la matriz extracelular). Los glicanos son estructuralmente diversos, y participan en funciones celulares clave, estableciendo un lenguaje de comunicación entre la célula y su entorno (Varki, 2017). La heterogeneidad de los glicoconjungados es resultado de su biosíntesis sin molde; la misma involucra una secuencia de reacciones enzimáticas secuenciales mediadas por glicosiltransferasas y glicosidasas, que en ciertos casos son competitivas (Varki *et al.*, 2022).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

La glicosilación es una de las modificaciones postraduccionales más comunes, generando una gran diversidad de glicoformas (**Fig. 4**) que afectan el plegamiento, estabilidad y reconocimiento de las proteínas (Varki, 2017). Según la unión que presentan a la proteína, los glicanos pueden clasificarse en N-glicanos (unidos al grupo amino de un residuo de asparagina, dentro del motivo consenso Asn-X-Ser/Thr), y O-glicanos, que se enlazan al oxígeno de residuos de serina o treonina. Mientras los N-glicanos pueden clasificarse en estructuras de alta manosa, híbridas o complejas, los O-glicanos más estudiados son los denominados tipo mucina, que se unen a la proteína por una *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) y presentan diversidad estructural (Reily *et al.*, 2019).

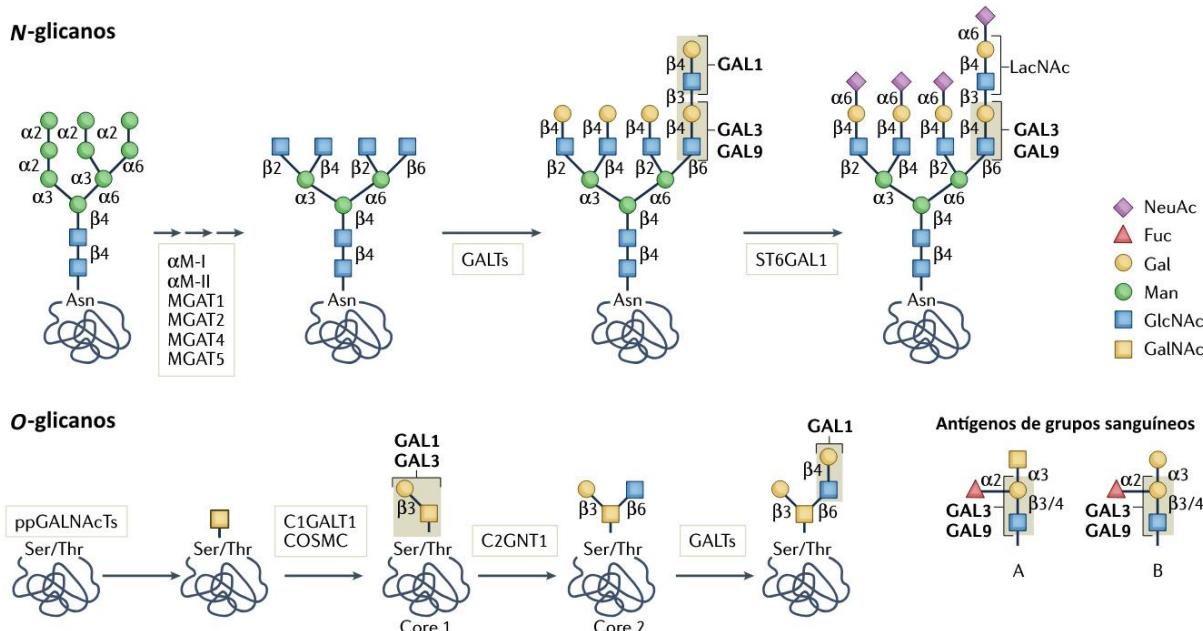


Figura 4. Biosíntesis abreviada de N- y O-glicanos, y su afinidad por diferentes lectinas. Las enzimas α (1-2)-manosidasa I y II ($\alpha M-I$ y $\alpha M-II$) hidrolizan el precursor de N-glicanos. Las N-acetilglucosaminiltransferasas *MGAT1*, *MGAT2*, *MGAT4* y *MGAT5* generan las antenas, y las galactosiltransferasas (*GALTs*) generan estructuras de *N*-acetillactosamina, esenciales para la unión específica de galectinas. La incorporación de ácido siálico $\alpha(2,6)$, mediada en N-glicanos por *ST6GAL1*, puede bloquear la unión de Galectina-1 (*GAL1*), que reconoce únicamente *N*-acetillactosaminas terminales. Por otro lado, la O-glicosilación tipo mucina es iniciada por N-acetilgalactosamintransfierases peptídicas (ppGALNAcTs). Luego, la síntesis del core 1 comienza por la acción de *C1GALT1*, asistida por la chaperona *COSMC*. Este core es reconocido por *GAL1* y por *GAL3*, esta última con mayor afinidad. Este core también puede ser ramificado, formando un core 2 (*C2GNT1*), o sialilado por *ST3GAL1*. Adicionalmente, *GAL3* y *GAL9* muestran afinidad por los oligosacáridos de tipo grupos sanguíneos A y B, presentes en diversos glicoconjungados. Adaptado de Mariño *et al.*, 2023.

Gracias al avance de nuevas tecnologías que permitieron una mejor caracterización del glicoma —el repertorio de glicanos expresados a nivel celular y/o de tejido—, se demostró que

este es altamente dinámico, variando según el estado nutricional de la célula, su estadio de desarrollo, o su grado de activación y/o diferenciación, en el caso de las células inmunes (Mariño *et al.*, 2011; Varki *et al.*, 2017).

La información biológica codificada por el glicoma es interpretada por proteínas llamadas lectinas, que comprenden distintas familias de reconocimiento a carbohidratos específicos (Pinho y Rabinovich, 2025). Estas interacciones tienen un rol muy importante en la comunicación célula-célula, especialmente a nivel immunológico, donde el eje lectinas-glicanos puede ser aprovechado por el tumor para promover su progresión y evadir el sistema inmune (Cagnoni *et al.*, 2016; Girotti *et al.*, 2020; Mariño *et al.*, 2023).

En enfermedades neoplásicas se ha demostrado la presencia de estructuras glicosídicas aberrantes en células tumorales y en glicoproteínas circulantes en suero (Girotti *et al.*, 2020; Munkley y Elliott, 2016; Vajaria y Patel, 2017) (**Fig. 5**). Por este motivo, múltiples glicoconjungados aberrantes sirven como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico del cáncer (Vajaria y Patel, 2017). Por ejemplo, la sobreexpresión del antígeno tumoral *Sialil Lewis X* (SLe^x) en células cancerígenas puede inducir la expresión de E-selectina en células endoteliales, facilitando la migración y la metástasis (Vajaria y Patel, 2017). Además, la glicosilación aberrante de mucinas puede favorecer el desarrollo de varios tipos de tumores (Kufe, 2009; Radziejewska, 2024). En particular, la mucina 1 (MUC1), normalmente localizada en la membrana apical de las células epiteliales, puede sufrir una glicosilación alterada iniciada por O-glicosilación de GALNT6 (polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 6) y seguida por modificaciones adicionales. Esto induce cambios conformacionales que relocalizan a MUC1 hacia la membrana basolateral, donde participa en la formación de un complejo de señalización junto a galectina-3 (**Sección 1.3.1, de la Introducción**). Esta interacción promueve la degradación proteolítica de E-cadherina, un evento clave en la transición epitelio-mesenquimal, proceso donde las células epiteliales adquieren características migratorias e invasivas, propias de la metástasis (Vajaria y Patel, 2017; Zhang *et al.*, 2014). La participación de galectina-3 en esta vía de señalización es consistente con que en altos niveles de expresión esté asociada a una mayor invasión vascular y peor sobrevida en pacientes oncológicos (Song *et al.*, 2020). Además, la disminución de niveles de E-cadherina resulta en: (1) un aumento en la expresión de metaloproteasas de matriz, como MMP2 Y MMP9, que participan en la

metástasis mediante la degradación de la matriz extracelular (Fonseca *et al.*, 2016) y (2) un aumento de la proliferación y la angiogénesis debido a la activación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Vajaria y Patel, 2017) y consecuentemente, del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Hung *et al.*, 2016; Vajaria y Patel, 2017).

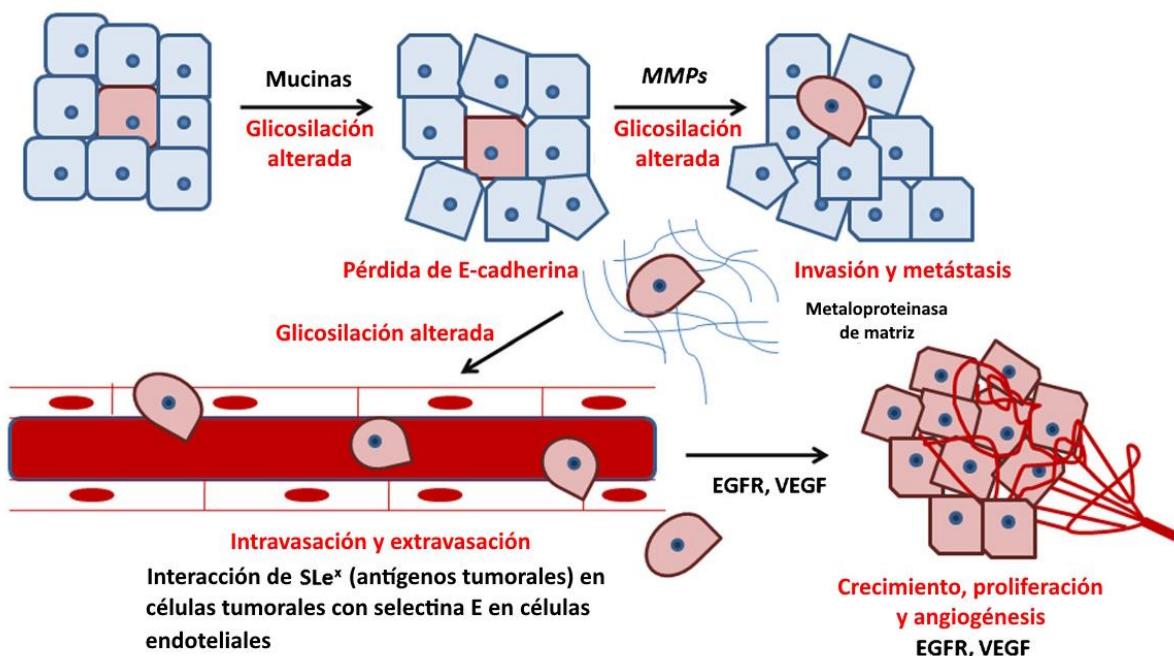


Figura 5. El rol de la glicosilación alterada en la metástasis. La progresión del cáncer se asocia a cambios en la glicosilación de las proteínas de la superficie celular y las mucinas. Estos cambios intervienen en la pérdida de adhesión intercelular y la diseminación metastásica de las células tumorales. Las metaloproteínasas (MMPs) participan en la degradación de la barrera física y la matriz extracelular. Durante la metástasis, antígenos tumorales como SLe^x interactúan con la selectina en las células endoteliales, la cual participa además en el crecimiento, la proliferación y la angiogénesis, proceso mediado por EGFR y VEGF. Adaptado de Vajaria y Patel, 2017.

Tanto en las EII como en el cáncer colorrectal, se ha demostrado que el glicoma intestinal se ve alterado (Leite-Gomes *et al.*, 2022). Como ejemplo, en EII se demostró una sialilación y galactosilación reducida en inmunoglobulina G circulante, alteración que se repite en otras enfermedades inflamatorias y que fue propuesta como posible herramienta diagnóstica y/o pronóstica (Šimurina *et al.*, 2018).

En la CU y el CCR, los O-glicanos de las mucinas (que son clave para la integridad de la barrera epitelial y el establecimiento de la flora intestinal, Bergstrom *et al.*, 2017) aparecen alterados. Estos O-glicanos truncados incluyen los antígenos Thomsen-Friedenreich (T), Thomsen-nouveau (Tn) y sus formas sialiladas (ST y STn) (Leite-Gomes *et al.*, 2022). En la

CU activa, STn está aumentado en mucinas secretadas (Kudelka et al., 2020; Larsson et al., 2011), con niveles altos asociados a un mayor riesgo de neoplasia (Leite-Gomes et al., 2022). En CCR, la MUC1 tumoral tienen altos niveles de Tn, contribuyendo, vía señalizaciones mediadas por lectinas, a la supresión de la respuesta inmune de las células dendríticas (Saeland et al., 2007). Por último, el antígeno STn promueve el crecimiento tumoral y la evasión inmune, aumentando la actividad de las células inmunomoduladoras T_{REG} FOXP3⁺ y afectando la maduración de las células dendríticas (Carrascal et al., 2014; Leite-Gomes et al., 2022). En comparación, los O-glicanos en células epiteliales no malignizadas son principalmente del tipo core 3, biosintetizados por la enzima β-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa (Core 3 sintasa, C3GnT). En modelos murinos de CCRAC inducido por azoximetano-dextrano sulfato sódico (AOM-DSS), la eliminación de C3GnT produjo no solo la pérdida de O-glicanos tipo core 3, sino una reducción en la expresión de mucina 2 (Muc2), causando mayor permeabilidad intestinal y susceptibilidad a la colitis y al desarrollo tumoral (An et al., 2007).

La sialilación también se ve afectada en EII y CCR. Por un lado, en EII se observa un aumento de antígenos sialil Lewis A (sLe^a) en la mucosa inflamada de pacientes y en modelos de colitis inducida por dextran sulfato sódico (DSS) (Kelm et al., 2020). Además, en un modelo de inflamación intestinal por administración de 2,4,5-trinitrobencilsulfónico (TNBS), nuestro laboratorio ha descrito un glicoma alterado e inflamación-dependiente en linfocitos T CD8⁺ activados; al disminuir la sialilación α(2,6), estas células (mediadoras clave de la inflamación) se vuelven más sensibles al efecto proapoptótico de Galectina-1 (Morosi et al., 2021). Alteraciones en la sialilación también pueden afectar negativamente a la microbiota intestinal, agravando la enfermedad (Huang et al., 2015). Por otro lado, en CCR, sLe^a también está aumentado en las células tumorales y en el suero de los pacientes con peor prognosis y con metástasis (Leite-Gomes et al., 2022). Por último, células de CCR con altos niveles de sialilación son reconocidas por las células inmunes mediante su interacción con Siglecs (lectinas tipo inmunoglobulina de unión a ácido siálico); esta interacción inhibe la actividad presentadora de antígenos y, en consecuencia, las funciones efectoras de células T CD8⁺, promoviendo la evasión inmune (Chandrasekar et al., 2023).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

La N-glicosilación también se ve afectada en CU y CCR, especialmente mediante la síntesis de N-glicanos de ramificación compleja. Entre ellos se destacan los N-glicanos $\beta(1,6)$ ramificados, cuya formación es catalizada por la enzima β 1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa-V (GnT-V), codificada por el gen *MGAT5*. En CU activa, la reducción de estos glicanos en células T CD4 $^{+}$ (consecuencia de una disminución de la expresión de *MGAT5*) disminuye su umbral de activación, generando respuestas inmunes excesivas (Leite-Gomes *et al.*, 2022). Sin embargo, la suplementación con *N*-acetilglucosamina (GlcNAc, de administración oral) puede restaurar la glicosilación adecuada y reducir la inflamación (Dias *et al.*, 2018). Por otro lado, en el contexto del CCR, la correlación de los N-glicanos complejos con la agresividad y mala pronóstico está ampliamente documentada. Incluso en etapas tempranas de CCR, *MGAT5* se halla sobreexpresada, favoreciendo la invasión tumoral y angiogénesis (Pérez *et al.*, 2020). La expresión aberrante de N-glicanos $\beta(1,6)$ ramificados estimula un microambiente tumoral inmunosupresor, por lo cual la reversión de este fenotipo aumenta la respuesta inmune al tumor y se plantea como terapia (Silva *et al.*, 2020).

La fucosilación es otra modificación alterada en las EII y el CCR. En pacientes con enfermedad de Crohn, la deficiencia en *FUT2* (gen que codifica para α -1,2-fucosiltransferasa), se asocia a la disbiosis característica de la enfermedad (Rausch *et al.*, 2011). Por su parte, *FUT8* (que codifica para $\alpha(1,6)$ -fucosiltransferasa), está aumentada en las células T de modelos de colitis inducida por DSS y en la mucosa inflamada de pacientes con EII; la ausencia de esta enzima reduce la severidad de la colitis, al disminuir las respuestas de células T_H1 y T_H2 (Fujii *et al.*, 2016). En particular, se ha demostrado que los linfocitos T CD4 $^{+}$ de ratones *Fut8* $^{-/-}$ presentan menor producción de citocinas proinflamatorias, lo que sugiere que la fucosilación de los TCR es necesaria para la señalización de los linfocitos T y la inducción de colitis *in vivo* (Fujii *et al.*, 2016). Por el contrario, en CCR, *FUT8* está sobreexpresada y asociada a un peor pronóstico, volviéndolo un potencial biomarcador para etapas oncológicas avanzadas (Shan *et al.*, 2019). Además, mutaciones en guanosina-disfósfato-manosa-4,6-dehidratasa (GMDS, enzima clave para la síntesis de fucosa), llevan a una pérdida de fucosilación en las células tumorales de CCR, permitiendo la evasión de la apoptosis mediada por células NK (Chandrasekar *et al.*, 2023).

1.2.1. Glicogenes

Los “glicogenes” se definen como todos aquellos genes que participan en la generación y modificación estructural de los glicanos (directa o indirectamente), y aquellos que codifican proteínas de reconocimiento (lectinas), es decir, todos los que están involucrados en la glicobiología de un proceso fisiológico o patológico.

Las glicosiltransferasas y glicosidasas son enzimas que catalizan la formación o hidrólisis (respectivamente) de enlaces glicosídicos en la síntesis de glicoconjungados. Los perfiles de expresión de estas enzimas dan lugar a un rango de glicanos que pueden ser célula o tejido dependiente, y su expresión alterada en la patología de las EII, genera cambios en el glicoma, lo que altera la funcionalidad celular, las propiedades de la barrera intestinal, las interacciones glicano-lectina y huésped-microbio, contribuyendo a la patogénesis de las EII; entre las glicosiltransferasas más estudiadas se encuentra *ST3GAL1* (*ST3 β-galactósido α-2,3-sialiltransferasa 1*) encargada de la sialilación $\alpha(2,3)$ de O-glicanos (Kudelka *et al.*, 2020).

Existen diversas familias de proteínas con relevancia inmunológica que se encargan de mediar el reconocimiento de los carbohidratos de superficie celular, “traduciendo” las señales del glicoma en procesos biológicos e inmunológicos. Entre ellas se encuentran las galectinas, una familia de lectinas con funciones clave en la modulación de procesos inmunitarios, inflamatorios y de señalización celular, caracterizadas por dominios conservados de reconocimiento de carbohidratos (CRDs, *carbohydrate recognition domains*), que son responsables de la unión a sus ligandos glicosídicos (Johannes *et al.*, 2018). Hasta el momento, se han identificado 15 galectinas en mamíferos. Estas pueden subdividirse en tres grupos: las prototipo, que contienen un solo CRD (galectina-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 y -15) y forman homodímeros; las tipo tandem, que poseen dos CRDs distintos en tandem, conectados por un péptido conector (galectina-4, -6, -8, -9 y -12); y galectina-3, que es tipo quimera, que presenta repeticiones en tandem inusuales de segmentos cortos ricos en prolina y glicina fusionados a su CRD. Muchas galectinas son bivalentes o multivalentes respecto a su actividad de unión a carbohidratos. Esta organización modular determina su capacidad para reconocer patrones glicanos específicos y establecer redes de reticulación con glicoconjungados en la matriz

extracelular o en la superficie celular, por ejemplo, con proteínas transmembrana, desencadenando una cascada de señalización (**Fig. 6**).

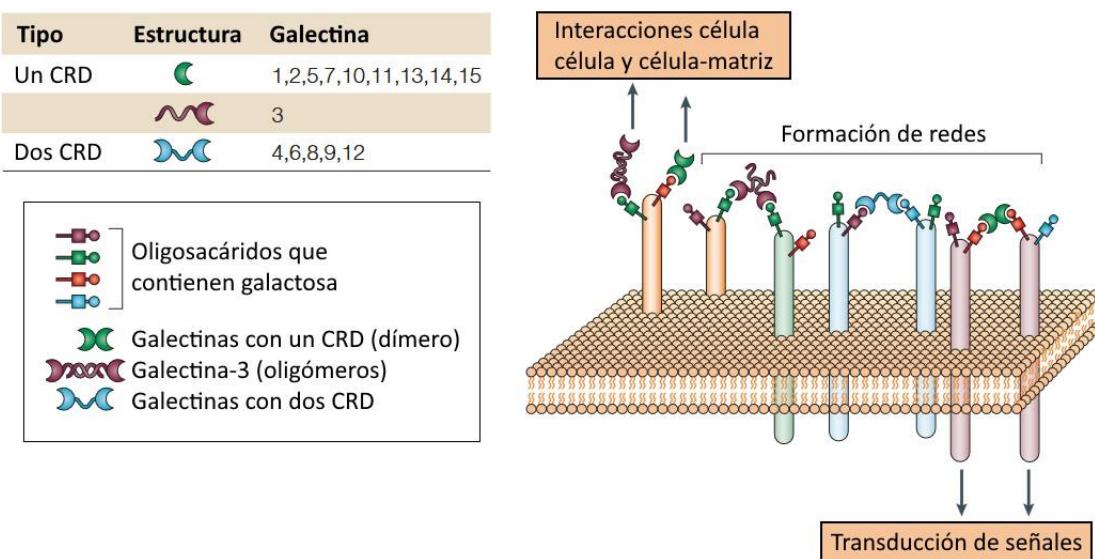


Figura 6. La familia de las galectinas. Muchas galectinas son bivalentes o multivalentes respecto a su actividad de unión a carbohidratos: las galectinas prototipo (un solo CRD) son dímeros; las galectinas tándem presentan dos CRDs unidos covalentemente; y finalmente, galectina-3, que forma oligómeros. Aunque en este esquema se muestra la unión a solo dos glicoproteínas, las galectinas pueden agrupar múltiples glicoconjungados multivalentes, formando estructuras tipo red. También pueden unir dos células del mismo tipo o de tipos distintos, y conectar células con proteínas de la matriz extracelular. Para simplificar, los sacáridos reconocidos por las galectinas se representan aquí como disacáridos, aunque pueden ser oligosacáridos. Asimismo, los distintos colores reflejan que diferentes galectinas reconocen distintos conjuntos de oligosacáridos. Adaptado de Liu y Rabinovich, 2005.

Las galectinas han sido estudiadas en sus funciones biológicas e inmunológicas en enfermedades inflamatorias crónicas (Toscano *et al.*, 2018) y en particular, en EII. Si bien el papel de Galectina-1 como agente antiinflamatorio es claro (Morosi *et al.*, 2021; Papa-Gobbi *et al.*, 2021), Galectina-4 es una de las lectinas menos estudiadas y con función más discutida en estas enfermedades, con literatura mostrando que exacerbaba la inflamación intestinal (Hokama *et al.*, 2008), y actúa como un supresor tumoral en CCR (Satelli *et al.*, 2011).

Otras proteínas de unión a carbohidratos relevantes en el proceso inflamatorio intestinal son las defensinas, pequeñas proteínas con carga positiva y esenciales para la defensa del huésped contra bacterias, virus y hongos (Fu *et al.*, 2023). Estos péptidos interactúan con los glicanos en las superficies microbianas, alterando sus membranas e inhibiendo el crecimiento bacteriano; a su vez son capaces de interaccionar con los glicanos de los receptores de células

inmunitarias (por ejemplo, β -Defensina 2 en interacción con TLR-4 en células dendríticas), y regulan la producción de citoquinas (Biragyn *et al.*, 2002). También se han reportado roles de las defensinas en la modulación del microambiente tumoral (Sabit *et al.*, 2024), con algunas presentando desregulación en la expresión como la Defensina Alfa 5 (*DEFA5*), que se describió como una molécula con actividad supresora de tumores en cáncer de colon (Qiao *et al.*, 2021).

En tanto las selectinas, glicoproteínas de unión a carbohidratos que se encuentran en células endoteliales (E-selectina), leucocitos (L-selectina) y plaquetas (P-selectina, también expresada en células endoteliales), participan en el transporte de células del sistema inmunitario innato, linfocitos T y plaquetas, en procesos de inflamación crónica y aguda (Smith y Bertozzi, 2021b; 2021a). La ausencia de selectinas o de sus ligandos tiene graves consecuencias, provocando infecciones bacterianas recurrentes y enfermedad persistente (Ley, 2003).

Notablemente, y fuera del ámbito de las lectinas inmunomoduladoras, las proteínas transportadoras de solutos (SLCs, *Solute Carriers*) son claves en la función celular, ya que permiten el desplazamiento de sustancias en ambas direcciones a través de membranas, tanto plasmática como de organelas. Facilitan el transporte de iones, nutrientes, neurotransmisores, hormonas y azúcares nucleótido; su disfunción o alteración en la expresión se ha asociado a un rango de patologías (Schlessinger *et al.*, 2023). En particular, en EII se ha demostrado una desregulación de la expresión de *SLC26A2* (Heneghan *et al.*, 2010), un transportador de sulfato, lo que podría afectar la sulfatación de mucinas intestinales (Corfield, 2018) y la actividad de metaloproteasas (Ra *et al.*, 2009), endopeptidasas que participan en la remodelación tisular e inmunidad al degradar la matriz extracelular y modular la actividad de citoquinas, receptores y moléculas de adhesión. Como ejemplo, la metaloproteinasa 9 (*MMP-9*) se encuentra elevada en tejido inflamado de pacientes con EII y en modelos de colitis, donde se asocia a mayor severidad de la CU activa y aumento de citoquinas proinflamatorias (Liu *et al.*, 2013).

Por último, las quitinasas son enzimas que hidrolizan quitina. En este contexto, CHI3L1 (proteína 1 similar a la quitinasa 3) es una pseudoquitinasa que se expresa en una variedad de células incluidas células sinoviales, condrocitos, células epiteliales intestinales, macrófagos y neutrófilos. Aunque CHI3L1 no tiene actividad catalítica como hidrolasa, es una lectina capaz de unirse a ligandos como quitina, heparina, hialuronano y colágeno (Deutschmann *et al.*,

2019). Su expresión se induce en diversas patologías incluyendo enteritis, neumonía, asma, artritis (Fan *et al.*, 2024), y de particular interés para esta Tesis, en células epiteliales y macrófagos durante la inflamación intestinal (Mizoguchi, 2006) por lo que ha generado interés en los últimos años en el contexto de las EII. En particular, se ha descripto que CHI3L1 regula la colonización bacteriana en el mucus intestinal, a través peptidoglicanos. Esta interacción entre CHI3L1 y las bacterias es beneficiosa para la colonización, particularmente para bacterias grampositivas como *Lactobacillus*. Además, una deficiencia de Chi3l1 conduce a un desequilibrio en la microbiota intestinal, exacerbando la colitis inducida por dextran sulfato sódico (DSS) (Chen *et al.*, 2024; Deutschmann *et al.*, 2019). En modelos experimentales de cáncer colorrectal asociado a colitis (AOM-DSS), los animales *knockout* (KO) para Chi3l1 desarrollan colitis severa, pero con menos incidencia de tumores (Low *et al.*, 2015). La expresión de esta lectina se ve aumentada durante la inflamación y en mayor medida en la fase crónica, con un papel esencial en la proliferación de células epiteliales intestinales. La expresión de CHI3L1 se ve aumentada en varios tipos de tumor, lo que ha llevado a postularla como un nexo entre inflamación crónica y cáncer (Fan *et al.*, 2024).

1.3. Modelos murinos para el estudio de colitis ulcerosa y cáncer colorrectal asociado a colitis

Para estudiar la patogénesis y los posibles tratamientos para EII se han desarrollado varios modelos experimentales. Posiblemente, el más empleado sea el de colitis inducida por dextrano sulfato sódico (DSS), un polisacárido sulfatado y cargado negativamente, con acción anticoagulante, que se administra en el agua de bebida. Este es un sistema fácil de implementar, confiable y adaptable, que permite inducir colitis aguda, crónica o recurrente variando dosis y tiempos de administración de DSS (Eichele y Kharbanda, 2017). El mecanismo de acción propuesto más aceptado es un daño directo al epitelio intestinal, seguido del ingreso de bacterias y otros antígenos del lumen a los tejidos subyacentes, provocando una respuesta inflamatoria (Yang y Merlin, 2024).

La respuesta inflamatoria inicial (fase aguda) es causada principalmente por la inmunidad innata, con activación de macrófagos y neutrófilos, secreción de citocinas, quimiocinas, y especies reactivas del oxígeno, que activan el sistema del complemento. Tras un

día de tratamiento con DSS, el colon presenta una expresión reducida de proteínas de uniones estrechas, como claudinas y la Zonula occludens-1 (ZO-1), y una regulación positiva de citocinas proinflamatorias secretadas por células T_H1, como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β e IL-12, cuya secreción incrementa progresivamente con el tratamiento. Por otro lado, y como el modelo experimental no puede recapitular los ciclos de inflamación y remisión observados en pacientes con CU, la inducción de la colitis crónica requiere de la administración de DSS de forma cíclica o continua a largo plazo, y está caracterizada por citocinas propias de células T_H2, como IL-4, IL-6 e IL-10 (Yang y Merlin, 2024).

Los signos clínicos e histopatológicos del modelo de inflamación intestinal recapitulan varios aspectos de las EII humanas, aunque el grado de coincidencia varía según factores como la cepa del ratón, la microbiota intestinal, la dieta, y el tamaño molecular del DSS empleado. La expresión de citoquinas se relaciona con el nivel de integridad de la barrera y manifestaciones clínicas, haciendo de este modelo una herramienta útil para investigar la inflamación intestinal. Algunos de los síntomas causados en la etapa de inflamación aguda incluyen diarrea, pérdida de peso, sangre en las heces, anemia, y eventualmente muerte. En la etapa crónica, las manifestaciones clínicas no suelen reflejar la severidad de la inflamación intestinal (Perše y Cerar, 2012; Yang y Merlin, 2024). A nivel histológico, se observa daño en las células epiteliales, con disminución de mucinas, infiltrado de neutrófilos en la lámina propia, y también, en la etapa crónica, desarreglo de la arquitectura de las criptas intestinales y linfocitosis mucosa profunda (Yang y Merlin, 2024).

Otra ventaja del modelo de inducción de colitis por DSS es la posibilidad de acoplar a la inflamación a la utilización de azoximetano (un mutágeno) para generar el modelo de cáncer colorrectal asociado a colitis (AOM-DSS). El desarrollo tumoral en este modelo puede ocurrir a partir de las 10 semanas, y la histopatología de los tumores inducidos recapitula facetas clave del CCRAC, como los tumores distales y los adenocarcinomas invasivos (Parang *et al.*, 2016). La aplicación del modelo AOM-DSS ha sido crucial para desentrañar la patogénesis del CCRAC, desde el papel de las vías de señalización (p. ej., receptor tipo Toll 4, IKK β e IL-6) hasta la influencia de la microbiota. Por lo tanto, el modelo AOM-DSS es una herramienta interesante para el estudio de la patogénesis del cáncer colorrectal asociado a colitis (Parang *et al.*, 2016).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Este estudio tiene como objetivo identificar firmas glicobiológicas que aporten al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y/o de prevención en pacientes con colitis ulcerosa y en riesgo de cáncer colorrectal asociado a colitis.

2.2. Objetivos específicos

A. Desarrollar y validar una firma de glicogenes basada en muestras de pacientes con colitis ulcerosa (CU). Se buscará mediante estudios de transcriptómica en bases de datos públicas de pacientes con colitis ulcerosa con o sin neoplasia las firmas glicobiológicas de relevancia en el proceso de malignización. Se comparará el eje glicobiológico en ambas condiciones (CU con o sin neoplasia) con transcriptómica de sujetos sanos (sin EII).

B. Analizar de manera comparativa la firma de glicogenes obtenida en CU con y sin neoplasia en modelos experimentales de colitis y CCRAC. Para ello, se analizarán las firmas obtenidas y su validez en bases de datos de modelos experimentales de colitis y cáncer colorrectal asociado a colitis (DSS/AOM-DSS).

C. Analizar el rol de la firma de glicogenes *in vivo* mediante RT-qPCR. A partir de los resultados obtenidos previamente, se estudiará la desregulación de los genes blanco en modelos experimentales de colitis y cáncer colorrectal asociado a colitis, ya establecidos en el laboratorio (DSS/AOM-DSS).

3. HIPÓTESIS

Los glicogenes (genes involucrados directa o indirectamente en el proceso de glicosilación, genes que codifican para lectinas) podrían desregularse en el proceso de desarrollo neoplásico asociado a la inflamación intestinal, por lo que su estudio podría permitir establecer una firma de expresión que permita predecir el desarrollo de neoplasia en estos pacientes.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Análisis bioinformático

4.1.1. Obtención de datos de cohortes públicas

Se analizó información procedente de bases de datos públicas (Bjerrum *et al.*, 2014; Pekow *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2012; Watanabe *et al.*, 2007), conteniendo la información digitalizada y preprocesada resultante de experimentos *high-throughput* de pacientes de EII y en el modelo de AOM-DSS, obtenidas de *Gene Expression Omnibus* (GEO) (ver **Tablas II y III; Fig. 7**).

TABLA II. Conjuntos de datos públicos analizados en el presente proyecto final

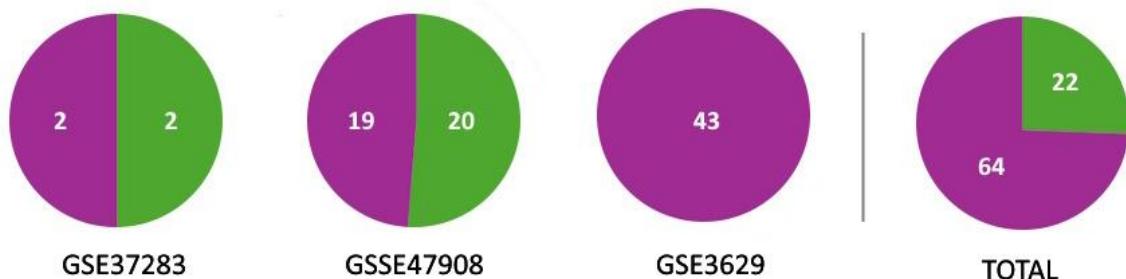
Código GSE	Primer autor	Organismo	Plataforma	N	Grupos biológicos	Digital Object Identifier (DOI)
GSE224758	Digby-Bell	<i>Homo sapiens</i>	RNA-seq: Illumina HiSeq 2500 (<i>Homo sapiens</i>)	22	Sanos (6), CU activa (16)	Sin paper asociado
GSE37283	Pekow	<i>Homo sapiens</i>	Microarray: Affymetrix HT HG-U133+ PM Array Plate	20	Sanos (5), CU quiescente (4), CU con Neoplasia (11)	10.1097/MIB.0b013e3182802bac
GSE47908	Bjerrum	<i>Homo sapiens</i>	Microarray: Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array	60	Sanos (15), CU Izquierda (20), Pancolitis (19), Displasia (6)	10.1097/MIB.000000000235
GSE3629	Watanabe	<i>Homo sapiens</i>	Microarray: Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array	115	Pancolitis (43), CU con CCRAC (10)	10.1158/1078-0432.CCR-06-0753
GSE31106	Tang	<i>Mus musculus</i>	Microarray: Affymetrix Mouse Genome 430 2.0 Array	18	Control (3), y modelos AOM/DSS para: Inflamado (3), Displasia (9), Adenocarcinoma (3)	10.1093/carcin/bgs183

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

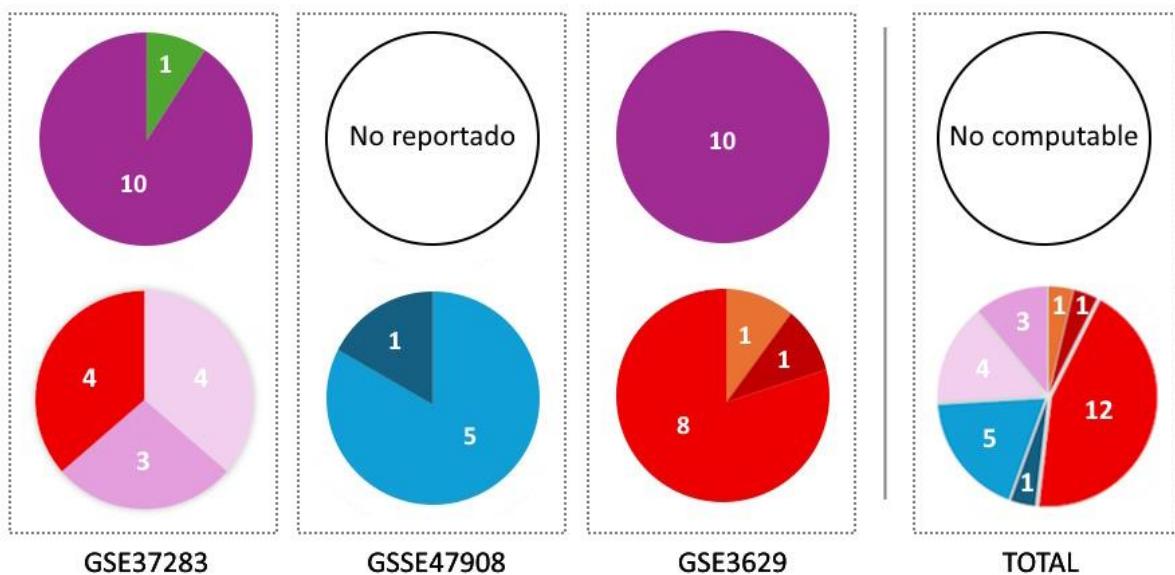
TABLA III. Tabla resumida de *metadata* de los pacientes analizados. MES = Mayo endoscopic score, CEP = colangitis esclerosante primaria, CU = colitis ulcerosa, CUq = colitis ulcerosa quiescente, CCR = cáncer colorrectal (asociado a colitis), LGD = displasia de bajo grado, HGD = displasia de alto grado, Neo = Neoplasia.
La CU Izquierda corresponde a la clasificación E2, y la pancolitis a E3.

Características		GSE37283 (Pekow)			GSE47908 (Bjerrum)			GSE3629 (Watanabe)	
		Control	CUq	CU+Neo	Control	CU	Displasia	CU	CU+CCR
Pacientes	N	5	4	11	15	39	6	43	10
	Sexo (M/F)	5/0	4/0	11/0	4/11	16/23	4/2	27/16	7/3
	Edad promedio	46	48.3	46.9	52	37	49	47.1	51.9
	Duración de la enfermedad (años)		20, todos > 7	13.5, todos > 7		26 < 10, 13 > 10	2 < 10, 4 > 10	14, todos > 7	16, todos > 7
	Edad de diagnóstico		-	-		-	-	32.6	35.9
	Fuma/no fuma	-	-	-	2/13	3/36	0/6	-	-
Clasificación de la enfermedad	CU Izquierda		2	1		20	-	0	0
	Pancolitis		2	10		19	-	43	10
	LGD			4			5		1
	HGD			3			1		1
	Adenocarcinoma			4			0		8
Localización de lesiones	Colon ascendente			2			0	0	-
	Colon transversal			3			0	0	-
	Colon descendente			1			0	0	-
	Colon sigmoideo			3			0	0	1
	Recto			2			0	0	-
	Colon sigmoideo y transversal			0			0	0	1
Grado de inflamación	Ninguna		-	-		-	-	11	3
	Leve		-	-		-	-	20	4
	Moderada		-	-		-	-	11	3
	Severa		-	-		-	-	1	0
Otras características clínicas	Mayo score		-	-		6	1.5	-	-
	MES		-	-		2	0.5	-	-
	CEP		-	-		-		0	0
Medicación	Mesalamina		4	8		40	2	38	8
	Corticosteroides		-	-		-	-	5	1
	Inmunomoduladores		2	3		-	-	-	-
	Anti-TNF		0	1		-	-	-	-
	Esteroides sistémicos		-	-		9	0	-	-
	Esteroides tópicos		-	-		4	0	-	-
	Tiopurinas		-	-		13	2	-	-
	Infliximab		-	-		6	0	-	-
	Ninguna		-	-		2	2	-	-

Pacientes con EII únicamente



Pacientes con EII + displasia o cáncer



Referencias

- | | | | |
|---------------------|-------|------------|--------------------|
| ● Pancolitis (E3) | ● LGD | ● CU + LGD | ● CU + CCRAC + LGD |
| ● CU Izquierda (E2) | ● HGD | ● CU + HGD | ● CU + CCRAC + HGD |

Figura 7. Diagramas de Venn describiendo la composición de las muestras de los pacientes con EII, con o sin displasia o neoplasia asociados. Los diagramas dentro de los rectángulos punteados corresponden a los mismos grupos de pacientes. CCRAC = cáncer colorrectal asociado a colitis, LGD = displasia de bajo grado, HGD = displasia de alto grado, CU = colitis ulcerosa.

En cuanto al origen de las muestras, cabe resaltar que las de pacientes con neoplasia fueron tomadas, en todos los casos, de mucosa no neoplásica (Pekow *et al.*, 2013; Watanabe *et al.*, 2007). Los autores buscaron lo que se conoce como el “efecto de campo”, es decir, elucidar mecanismos potenciales de carcinogénesis en áreas sin inflamación activa pero que presentan una displasia remota, buscando desregulaciones que puedan servir de biomarcadores más específicos de displasia en aquellos con mayor riesgo (es decir, aquellos que ya presentaron displasia). En cambio, en el modelo experimental, las muestras se tomaron de las mismas masas tumorales (Tang *et al.*, 2012). Los detalles de las muestras según cada conjunto de datos son los siguientes:

- GSE224758: las biopsias colónicas fueron obtenidas endoscópicamente del área rectosigmoidea de 6 donantes sanos sin inflamación en mucosa, tanto histológica como endoscópicamente, y 16 pacientes con CU con evidencia de enfermedad activa.
- GSE37283: las muestras son de mucosa no displásica de pacientes con colitis ulcerosa con lesiones neoplásicas remotas, y ninguna biopsia presentó una lesión neoplásica. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico previo de CU confirmado por un patólogo gastrointestinal experto, una duración de la enfermedad > 7 años y una extensión de la enfermedad > 20 cm proximal al margen anal. En la revisión histológica, todos los pacientes presentaban EII con enfermedad quiescente (sin inflamación activa) o con mínima actividad inflamatoria en el colon rectosigmoide. Se obtuvieron 4 biopsias mucosas de cada endoscopía, de 10 a 20 cm proximales al margen anal. Las muestras obtenidas en colectomías fueron mediante biopsias del tejido del colon rectosigmoide inmediatamente después de la extirpación del colon. De los pacientes con lesiones neoplásicas, 4 tenían displasia de bajo grado (LGD, del inglés *low grade dysplasia*), 3 con displasia de alto grado (HGD, del inglés *high grade dysplasia*) y 4 adenocarcinomas. Sin embargo, los investigadores no anotan en los metadatos a qué condición corresponde cada tejido, por lo que se anotan y analizan con el nombre de “neoplasia”. Se reportó que 2 lesiones neoplásicas se encontraron en el colon ascendente, 3 en el colon transversal, 1 en el descendente, 3 en el sigmoideo, y 2 en el recto, si bien no se especifica cual es el caso de cada paciente. Este grupo de datos es el único que reporta la etnia de los participantes: los controles sanos son 2 afroamericanos

y 3 caucásicos, los pacientes con CU son 3 caucásicos y 1 desconocido, los pacientes con lesiones neoplásicas son 1 afroamericano, 6 caucásicos, 1 asiático y 3 desconocidos (Pekow *et al.*, 2013).

- GSE47908: las muestras son biopsias colónicas mucosas (10-20 mg cada una) que se obtuvieron endoscópicamente del colon descendente y proceden de una zona sin ulceración, pero generalmente inflamada (a excepción del grupo sin EII y tres de seis muestras de pacientes con displasia). Todas las muestras displásicas se originaron en el lado izquierdo del colon y presentaron displasia de bajo grado, excepto una, con displasia de alto grado (Bjerrum *et al.*, 2014).
- GSE3629: las muestras se recogieron de especímenes resecados quirúrgicamente o durante una colonoscopía y siempre corresponden a mucosa rectal no neoplásica; de hecho, sólo se incluyeron cuando el examen microscópico verificó ausencia de células neoplásicas. Todas las lesiones se localizaron en el intestino grueso y ningún caso mostró enfermedad metastásica en los casos con cáncer. Todos los pacientes con pancolitis la tuvieron por más de 7 años. Entre los grupos analizados, no hubo diferencias significativas en la edad en la biopsia, la edad en el diagnóstico de CU, el sexo, la duración de la enfermedad, la extensión de la CU, la presencia de medicación antiinflamatoria, la presencia de colangitis esclerosante primaria y la actividad de la enfermedad. La base de datos incluye pacientes con cáncer colorrectal esporádico, sin sus metadatos, que los investigadores no incorporan en sus análisis publicados. De los pacientes con lesiones neoplásicas, uno poseía HGD en el colon sigmoideo, y otro LGD en el colon sigmoideo y transversal (Watanabe *et al.*, 2007).
- GSE31106: el diseño experimental (**Fig. 8**) está constituido por ratones ICR machos de 6 semanas de edad, con una única inyección intraperitoneal de AOM (10 mg/kg) el día 1, seguida de tres ciclos de administración de DSS (ciclo 1: 2%, días 8~14; ciclo 2: 1,5%, días 29~33; ciclo 3: 1,5%, días 50~54) en el agua de bebida. En cambio, el grupo de control bebió agua destilada y tuvo una única inyección intraperitoneal de solución salina (10 mg/kg) el día 1. Se recogieron tejidos colorrectales los días 14, 28, 42, 56 y 140 (al final de la 2.^a, 4.^a, 6.^a, 8.^a y 20.^a semana) del grupo AOM-DSS y el día 14 del grupo control. Los cambios patológicos de cada muestra se identificaron al microscopio:

las muestras de la 2.^a semana correspondieron a mucosas inflamadas; de la 4.^a semana, a displasias de bajo grado; de la 6.^a, a displasias de alto grado; de la 8.^a, a displasias de alto grado con inflamación activa; de la 20.^a, a carcinomas; y la muestra control, a mucosas normales. Para la toma de las muestras, se extirpó el intestino grueso, se abrió longitudinalmente a lo largo del eje principal y se lavó con solución salina. Las muestras tomadas en la 2.^a semana correspondían a inflamación aguda. Las masas, la mucosa colónica inflamada y normal, se cortaron y colocaron en 5 volúmenes de suero (Tang *et al.*, 2012). Los adenocarcinomas se diagnosticaron según los criterios histológicos de Boivin *et al.* (2003): el adenocarcinoma se define como una neoplasia maligna del epitelio glandular compuesto por estructuras tubulares y/o vellosas que penetran a través de la lámina muscular de la mucosa, y se categoriza según su grado de diferenciación (bien diferenciado, moderadamente diferenciado o pobremente diferenciado), y su tipo histológico: (a) adenocarcinoma tubular/tubulovilloso/velloso; (b) adenocarcinoma mucinoso, con el 50% del tumor compuesto de mucina extracelular, y pueden estar presentes células en anillo de sella; (c) adenocarcinoma de células en anillo de sella, con el 50% del tumor compuesto por células en anillo de sella; y (d) carcinoma indiferenciado, uniforme o pleomórfico (Boivin *et al.*, 2003).

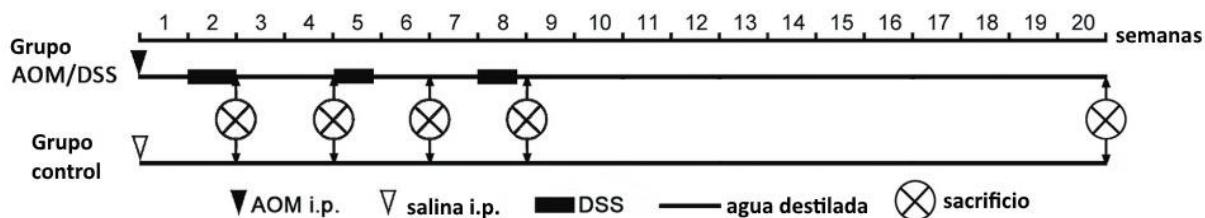


Figura 8. Diseño experimental para la obtención de muestras del modelo AOM-DSS. Las muestras recolectadas al final de la segunda semana correspondieron a mucosas inflamadas; la cuarta semana, a displasias de bajo grado; la sexta, a displasias de alto grado; la octava, a displasias de alto grado con inflamación activa; la semana 20, a carcinomas; y la muestra control, a mucosas normales. AOM i.p. = AOM intraperitoneal. Adaptado de Tang *et al.*, 2012.

Además, se incorporaron resultados de dos análisis de expresión diferencial de CU con respecto a pacientes sanos (sin EII), a saber: (1) 463 genes diferencialmente expresados (*p*-valor ajustado < 0.05, $\log FC \geq 1.5$) de la tesina de bioinformática de Román Gabriel Lanzillotta (*LU1049699*) (Lanzillota, 2022), que se obtuvieron a partir de los datos de *microarray* de la cohorte GSE73661 (Arijs *et al.*, 2018), y (2) 65 genes diferencialmente expresados del análisis

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

de Zhang (Zhang *et al.*, 2023), que se obtuvieron de experimentos de RNA-seq de tres cohortes integradas: GSE87473, GSE92415, y GSE206285 (**ver Tabla IV**).

TABLA IV. Cohortes analizadas por (Zhang *et al.*, 2023)

Código de acceso	Muestras	Pacientes sanos	Colitis Ulcerosa
GSE87473	127	21	106
GSE92415	108	21	87
GSE206285	568	18	550

4.1.2. Control de calidad y preprocesamiento de datos de cohortes públicas

Para los conjuntos de datos de *microarrays*, se aplicó un control de calidad previo y normalización utilizando funciones del paquete *limma* (Ritchie *et al.*, 2015). En los casos en los que se trabajó directamente con archivos crudos de fluorescencia (.CEL), las señales de expresión fueron normalizadas mediante la función *rma* del paquete *affy* (Gautier *et al.*, 2004), la cual realiza un preprocesamiento de fondo, ajuste por efectos de sondas, y normalización por cuantiles, retornando los valores de expresión en escala *log2*. En datasets ya procesados o cuando no se contaba con los archivos *CEL*, se utilizó la función *normalizeBetweenArrays* de *limma* para asegurar la comparabilidad entre muestras. Adicionalmente, cuando fue pertinente según el diseño experimental, se filtraron genes de baja expresión utilizando un umbral mínimo: solo se conservaron aquellos genes con valores de expresión mayores a 1 en todas las muestras de cada fenotipo analizado.

Para el conjunto de datos de RNA-seq, se trabajó a partir de una matriz de cuentas normalizada utilizando el método *TMM* (*Trimmed Mean of M-values*) con la función *calcNormFactors* del paquete *edgeR* (Chen *et al.*, 2025). Esta normalización ajusta por diferencias en el tamaño de librería entre muestras. Posteriormente, se filtraron genes de baja expresión conservando únicamente aquellos con *cpm* (*counts per million*) > 2 en todas las muestras de cada grupo. Además, se empleó la función *voom* del paquete *limma* para ajustar la relación media-varianza en los genes, reduciendo las diferencias entre los altamente y los menos expresados, lo que contribuye a mejorar la robustez y fiabilidad del análisis estadístico.

El análisis de componentes principales fue realizado con la función *prcomp* del paquete *stats* (R Core Team, 2025), y fue utilizado para evaluar la coherencia entre los perfiles transcriptómicos de las muestras. Tras este análisis, decidimos eliminar las muestras *outlier*: GSM1162246 (cohorte GSE47908); y GSM84084, GSM84085, GSM84086, GSM84087, GSM84088, y GSM84089 (cohorte GSE3629), que en nuestro análisis mostraron un perfil de expresión más similar al cáncer esporádico que a la colitis ulcerosa (**Fig. 9**).

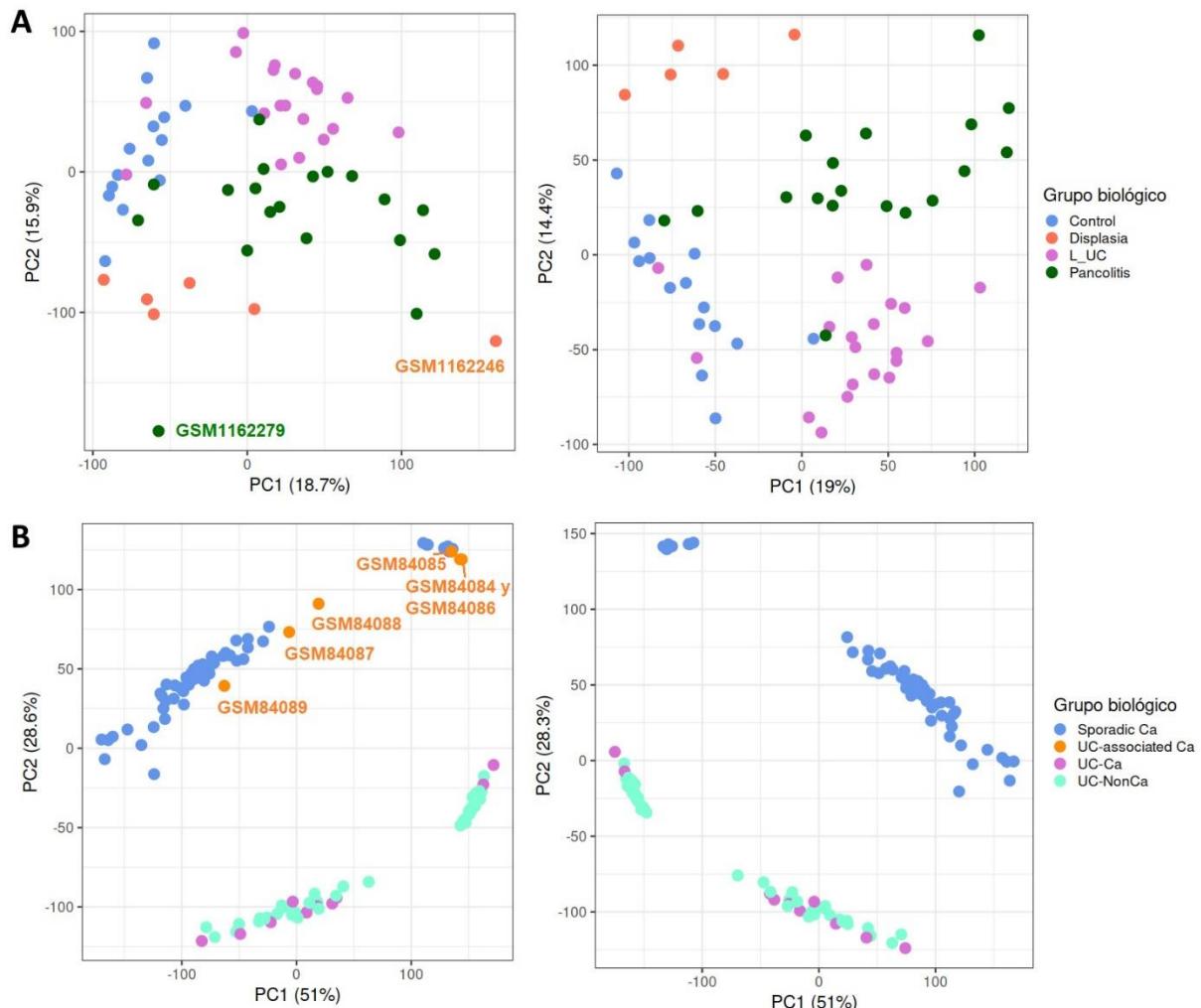


Figura 9. Análisis de componentes principales. A) PCA de GSE47908 previo (izq.) y posterior (der.) a la eliminación de la muestra *outlier* (GSM1162279). B) PCA de GSE3629 previo (izq.) y posterior (der.) a la eliminación de las muestras que mostraron un perfil de expresión más similar al cáncer esporádico que a la colitis ulcerosa.

4.1.3. Análisis funcional de datos transcriptómicos

El conteo de las lecturas analizadas se llevó a cabo para identificar genes diferencialmente expresados (DEGs) utilizando los paquetes *limma* y *edgeR*, según correspondiera al diseño experimental. Se generaron listas de genes significativos con el resultado de la función *toptable* del paquete *limma*, con su p-valor ajustado por FDR según procedimiento de Benjamini-Hochberg (Benjamini y Hochberg, 1995), y considerando un valor de corte de p-valor = 0.05.

Los genes totales o diferencialmente expresados, según corresponda, fueron sometidos a análisis de enriquecimiento de conjuntos génicos para identificar procesos biológicos, moleculares y de componentes celulares disfuncionales. Mediante el paquete *GSEABase* se realizó un *Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)* con la función *GSEA del paquete homónimo* (Subramanian *et al.*, 2005) y por cada cohorte se realizó un *Gene Set Variation (GSVA)* con la función *gsva* del paquete GSVA (Hänzelmann *et al.*, 2013), para enriquecer conjuntos de genes en muestras individuales encontrando subgrupos de pacientes. Tanto para el método *GSEA* como el *GSVA*, el p-valor fue ajustado por FDR según procedimiento de Benjamini-Hochberg (1995), y considerando un valor de corte de p-valor = 0.05. Para filtrar términos de mayor relevancia, en los resultados del *GSEA* se filtran términos que contengan entre 5 y 500 genes, y para los de *GSVA*, términos menores de 500 genes. Para los análisis se utilizaron las siguientes bases de datos de *Molecular Signatures Database (MSigDB)* (Liberzon *et al.*, 2011):

- De la colección *C2 (Curated Gene sets)*, el *subset Reactome* de *CP* (Conjuntos de genes de vías canónicas derivados de la base de datos de vías Reactome), y
- De la colección *C5 (Ontology Gene sets)*, el *subset* derivado del recurso *Gene Ontology (GO)* que contiene componentes *BP*, *CC* y *MF*.

Para analizar la sobrerepresentación de subconjuntos de genes (ORA, *Over Representation Analysis*) se utilizó la función *gost* del paquete *gprofiler2* que permite realizar el análisis hipergeométrico correspondiente para determinar qué conjuntos de genes definidos a priori están más presentes (sobrerepresentados) en un subconjunto de genes de interés de lo que se esperaría por azar (Huang *et al.*, 2009). Como genes de entrada se utilizaron aquellos provenientes de *clusters* relevantes que surgieron de la integración de las distintas cohortes, y los mismos fueron con fuentes de información funcional conocidas para detectar términos enriquecidos de forma significativa. Se utilizaron cuatro bases de datos de programas transcripcionales: *GO: MF*, *GO: BP*, *GO: CC* y *Reactome*.

Otros gráficos para visualizar resultados y desarrollar herramientas bioinformáticas se realizaron en *R*, con funciones del paquete *ggplot2* (Wickham, 2016). Los *heatmaps* y diagramas de Venn fueron realizados con las funciones *pheatmap* (Kolde, 2025) y *ggvenn* (Yan, 2021), de los paquetes homónimos, respectivamente. A su vez se hizo uso de la función *upset*

del paquete *UpSetR* (Conway *et al.*, 2017) para representar con eficiencia múltiples conjuntos de genes.

Los llamados “glicogenes” en la presente investigación son 965 genes humanos y sus correspondientes ortólogos murinos. Los genes humanos de partida son 877 glicogenes manualmente curados y previamente colectados, 6 defensinas alfa y 82 defensinas beta (**Anexo 8.1**). La lista de 877 genes se seleccionó utilizando diferentes fuentes, incluyendo el chip Affymetrix glycoV4 (Consortium of Functional Glycomics, Core E, GEO: GPL11097) y GlycoMaple (Huang *et al.*, 2021). De aquí se obtuvieron genes involucrados en la glicosilación, como glicosiltransferasas y glicosidasas, enzimas involucradas en el metabolismo de nucleótidos y azúcares, transportadores y genes relevantes para la función del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. También se incluyeron genes que fueron descriptos como relevantes en la glicosilación de células epiteliales intestinales (Kudelka *et al.*, 2020) y genes glicobiológicos relacionados a la activación del factor de transcripción XBP1, que es clave en la inflamación intestinal y puede remodelar los patrones estructurales de los N-glicanos (Dewal *et al.*, 2015; Wong *et al.*, 2018).

Para la conversión de genes de humanos a sus ortólogos murinos, se utilizó la base de datos *Ensembl* a través del paquete *biomaRt* de R (Durinck *et al.*, 2009). Se estableció la conexión al set de datos *mmusculus_gene_ensembl* y el filtro *with_hsapiens_homolog*, que restringe la búsqueda a genes con homólogos humanos conocidos. Cuando existen múltiples ortólogos humanos posibles para el gen del ratón (p. ej., *Defa5*), se realiza una unión de varios a uno, lo que resultó en varias filas para cada par coincidente.

4.1.4. Desarrollo de herramientas bioinformáticas

El desarrollo de una aplicación web interactiva se realizó usando el paquete *Shiny* (), una herramienta gratuita y de código abierto para crear figuras interactivas publicables en línea directamente desde R. La publicación en línea se realizó mediante la plataforma de Shiny Apps (Sievert, 2025), que provee servidores compatibles. La información genética se presenta directamente desde la página de *The National Center for Biotechnology Information* (NCBI) (National Center for Biotechnology Information, 2025).

4.2. Estudios de transcriptómica y/o RT-qPCR en modelos experimentales

4.2.1. Modelos murinos

Se analizó el ARN proveniente de ratones C57Bl/6 de 8-12 semanas proveniente de 3 grupos experimentales:

1. *Ratones control*: Se emplearon 3 muestras provenientes del intestino de hembras, sin tratamiento, congeladas en Trizol en septiembre del 2023. Estos animales presentaban la región del gen de Galectina-4 flanqueada con una región LoxP, pero su fenotipo era salvaje (*VillinCre^{wt/wt}Lgals4^{flox/flox}*).
2. *Ratones con colitis aguda inducida por dextran sulfato sódico (DSS)*: Se emplearon 3 muestras provenientes del intestino de hembras *VillinCre^{wt/wt}Lgals4^{flox/flox}* tratadas con DSS 3% en el agua de bebida durante 5 días y luego, 5 días agua regular. La duración total del experimento fue de 10 días. Las muestras de intestino, inflamado o no, fueron congeladas en Trizol en febrero del 2023.
3. *Ratones con cáncer colorrectal asociado a colitis (azoximetano/DSS)*: Se emplearon 3 muestras de ratones hembra inyectadas intraperitonealmente con azoximetano (AOM, 12,5 mg/kg) y administradas, 5 días después, con DSS 2.5% en el agua de bebida 2.5% durante 5 días, seguido de 14 días de descanso con agua regular. Este ciclo se repite tres veces más, con una duración total de 12 semanas. Las muestras de tumores obtenidas en punto final fueron congeladas en Trizol en enero del 2024.

4.2.2. RT-qPCR

El ARN se extrajo a partir de suspensiones celulares de muestras de intestino murino en TRIzol™ siguiendo los procedimientos del fabricante (Invitrogen). Brevemente, se utilizó cloroformo (Sigma-Aldrich) para separar el ARN en la fase acuosa. El ARN fue luego precipitado utilizando isopropanol (Sigma-Aldrich) y lavado con etanol 75% V/V (Sigma-Aldrich). Luego se dejó evaporar el etanol a temperatura ambiente y el ARN fue resuspendido en agua ultrapura libre de ARNasa y cuantificado utilizando un dispositivo NanoDrop (Thermo) por espectrofotometría. Se analizó la concentración y se midió la pureza según las relaciones de las absorbancias 260/280 y 260/230. Todos los materiales descartables utilizados estaban

libres de ARNasa o esterilizados para evitar cualquier tipo de contaminación o degradación, mientras que los elementos no descartables fueron expuestos a RNaseZap (Invitrogen). Para obtener ADN complementario (cDNA) mediante retrotranscripción se utilizaron entre 1 y 2 µg de ARN por muestra. Brevemente, se trató el ARN con DNAsa I (Thermo Scientific) para eliminar ADN contaminante durante 15 minutos a temperatura ambiente, cortando la reacción agregando 1µL de EDTA 25mM e incubando a 65°C por 15 minutos. Luego, la retrotranscripción fue llevada a cabo utilizando *random primers* y retrotranscriptasa SuperScript IV (Thermo Scientific).

Para la qPCR se utilizó el kit comercial SsoAdvanced Universal SYBR Green Supermix (Bio-Rad) el cual ya contiene la enzima Taq, el colorante SYBR Green, dNTPs, y todos los cofactores necesarios para llevar a cabo la PCR. Brevemente, se preparó la mezcla de reacción conteniendo la mezcla comercial y los pares de *primers* específicos para el mensajero del gen deseado, que fueron diseñados previamente en el laboratorio (**ver Tabla V**). El volumen total de reacción fue de 20µl, incluyendo 1µl de cDNA y 19µl de mezcla de SYBR y los *primers* específicos. Para cada par de *primers*, se utilizó una curva estándar utilizando una mezcla de los cDNAs de todas las muestras. La curva consistió en 5 puntos (2µl, 1µl, 0.5µl, 0.1µl y 0.01µl de mezcla, y un control negativo sin templado) y permitió cuantificar la expresión relativa de cada gen en las muestras. Cada muestra se corrió por duplicado. Se realizó en un termociclador en tiempo real CFX96 Real Time (Bio-Rad) utilizando el software CFX Manager. La amplificación comenzó con una fase de activación a 95°C durante 30 segundos, seguida de la desnaturización a 95°C por 10 segundos. Luego, la etapa de alineamiento y extensión fue a 60°C durante 30 segundos. Los pasos de desnaturización y alineamiento/extensión se repitieron en un total de 38 ciclos. Finalmente, se realiza un análisis de curva de fusión (*Melt Curve Analysis*) con un rango de temperaturas entre 65°C y 95°C, incrementándose en intervalos de 0.5°C cada 5 segundos. Los datos fueron analizados utilizando el software CFX Maestro, verificando que la eficiencia de cada par de *primers* se encontrara entre 90%-110%. La expresión relativa de cada gen se calculó dentro del software utilizando la curva estándar generada en cada caso. Los datos de cada muestra fueron normalizados a la media geométrica de expresión de los genes control.

TABLA V. Primers empleados en la qPCR.

Gen	Nombre	Sentido	Secuencia
<i>B2m</i>	Beta-2-Microglobulina	FWD	ACCGTCTACTGGGATCGAGA
		REV	TGCTATTCTTCTGCGTCAT
<i>Defa5</i>	Defensina Alfa 5	FWD	TTGTCCTCCTCTGCCCTTG
		REV	ATGAAGAGCAGACCCTCTTG G
<i>Lgals4</i>	Galectina-4	FWD	ATGGTCACCCATCTGCAAGT
		REV	AAGCTGGAATAGTCATGGCTCC
<i>Lgals12</i>	Galectina-12	FWD	AACTGACGAACACCTGGACC
		REV	TGCCATAAGGAATCACCGGG
<i>St3gal1</i>	ST3 beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 1	FWD	TCCTACAAC TGCACACGCTCG
		REV	TGTTCGCCTGGTGCCTGG

4.2.3. Análisis estadístico

Todos los análisis de datos se realizaron utilizando R v4.0.2 a través de RStudio. Para los análisis de expresión diferencial, el punto de corte para la significancia estadística fue establecido en $p < 0.05$. Los resultados de qPCR se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis con el programa *kruskal.test* del paquete *stats* (R Core Team, 2025), seguida de la prueba de comparaciones múltiples de Dunn con el programa *dunn_test* del paquete *rstatix* (Kassambara, 2023), con ajuste por FDR usando el método de Benjamini-Hochberg (1995).

5. RESULTADOS

5.1. Esquema de trabajo

La presente investigación se divide en varias etapas, que abarcan el desarrollo de herramientas bioinformáticas, análisis transcriptómicos *in silico* de muestras de pacientes y modelos experimentales, y experimentos de validación *in vivo* mediante RT-qPCR. Los datos de transcriptómica fueron obtenidos de bases de datos públicas de pacientes de colitis ulcerosa (CU), displasia, y cáncer colorrectal asociado a colitis (CCRAC), y de modelos experimentales de estas patologías, inducidos por DSS o AOM-DSS.

En primer lugar, se desarrollaron las herramientas bioinformáticas que sentaron las bases del *pipeline* de esta investigación. Las mismas incluyen una aplicación *online* de visualización de resultados de expresión diferencial, y un paquete de *R* para facilitar el análisis transcriptómico, permitiendo un acercamiento bioinformático a una comunidad más amplia.

En segundo lugar, se realizaron los análisis de expresión diferencial de muestras de pacientes. El primer grupo comparado fueron pacientes con colitis ulcerosa respecto a sujetos sanos. Este análisis se dividió en dos partes: la primera, una exploración de todas las cohortes con algún tipo de colitis ulcerosa (activa o en remisión, también llamada quiescente) y sujetos sanos para comparar (GSE224758, GSE37283, GSE73661, GSE87473, GSE92415 y GSE206285). La segunda parte se concentra en explicitar las características de la colitis ulcerosa quiescente (GSE37283), para marcarla como excepción y describir sus características únicas, que distinguen a esta condición de la inflamación activa y del tejido que nunca padeció una inflamación crónica.

En tercer lugar, se exploraron las diferencias entre pacientes con displasia y con EII activa. Esta EII fue contemplada en dos de sus formas: colitis ulcerosa izquierda (E2) y pancolitis (E3). Esta sección se analiza partiendo de un conjunto de datos único, el GSE47908.

En cuarto lugar, se analizaron pacientes con cáncer colorrectal asociado a colitis (CCRAC) contra pacientes con colitis ulcerosa izquierda activa. Debido a que los datos disponibles no contenían dicha comparación explícitamente, se utilizaron dos cohortes diferentes para llegar a los resultados indirectamente: la cohorte GSE3629, que incluye

muestras pacientes con CCRAC y pancolitis (E3), y la cohorte GSE47908, que contiene muestras de pancolitis (E3) y CU izquierda (E2). Esta combinación permitió investigar indirectamente la transición molecular entre CU izquierda y CCRAC, comparando con la transición pancolitis-neoplasia.

En quinto lugar, se exploraron los resultados de un modelo murino proveniente del conjunto de datos GSE31106, específicamente refiriéndose a la comparación de tejido de adenocarcinoma contra inflamado, ambos inducidos con AOM-DSS. Es en este punto donde, teniendo en cuenta los resultados en pacientes, se determinó la firma glicobiológica murina para la transición de colitis ulcerosa a cáncer colorrectal asociado a colitis. Dicha firma se determinó usando un punto de corte estadístico y relativo a las veces de cambio entre condiciones. También se describió una "firma glicobiológica extendida" (**Anexo 8.3**), para considerar genes relevantes que no alcanzaron el nivel de astringencia de este análisis para futuras investigaciones.

Por último, se validaron los resultados *in silico* mediante RT-qPCR. Se seleccionaron cuatro genes diana teniendo en cuenta relevancia a los objetivos de la presente Tesis y otras líneas de investigación dentro del laboratorio.

5.2. Desarrollo de una aplicación interactiva y un paquete de R para el análisis de expresión diferencial

Se desarrolló y publicó una aplicación web para el análisis de datos de expresión diferencial a la cual se puede acceder mediante el siguiente hipervínculo: <https://lcastelli.shinyapps.io/degs/>. En la misma, se puede visualizar de forma interactiva, en una computadora de escritorio o un dispositivo móvil, el resultado de un análisis de expresión diferencial al subir una tabla en formato .csv que tenga las siguientes columnas, respetando los nombres exactamente: "gen" (con el nombre de cada gen), "logFC" (con el logaritmo del "fold change"), "p" (con el p-valor ajustado), y "sentido" (con valores "up" o "down", según si las veces de cambio son positivas o negativas, respectivamente). No debe haber ningún carácter especial (ej. “á”, “í”, “!”...). En el caso de no subir un archivo personalizado, el sitio cuenta

con un ejemplo propio, siendo el mismo el resultado de la “firma glicobiológica extendida” resultante del presente proyecto de investigación (**Anexo 8.3**).

Los valores numéricos tabulados se muestran con 3 cifras significativas en la primera solapa de la aplicación, “Tabla” (**Fig. 10 A**) pudiendo ser filtrada interactivamente seleccionando un p-valor y un logFC reactivamente, si bien los predeterminados son p-valor = 0.05, y el valor absoluto de $\log FC = 2$. Según los valores elegidos por el usuario, no sólo figuran únicamente los genes que cumplen con los requisitos, sino que también se informa el número de genes regulados positiva y negativamente en un recuadro de texto en la barra lateral del sitio web (con formato “*Up: 12, down: 7*” si el número de genes que se preservan tras el corte son 12 regulados positivamente y 7 negativamente).

En la segunda solapa, “Gráfico” (**Fig. 10 B**), se genera un *volcano plot* con los datos precargados o subidos por el usuario que ilustra la expresión diferencial y la significancia de cada gen, con el $\log FC$ en el eje x y el $-\log 10(p\text{-valor})$ en el eje y. Las líneas de referencia son una intersección en cada eje para el mismo p-valor (línea horizontal, interseca al eje y) y valor absoluto del logFC (dos líneas verticales, que interseca el eje x) que filtran la tabla de la primera solapa. Las mismas son modificables y se actualizan cada vez que el usuario elige nuevos valores. Además, mediante mantener el cursor suspendido en un punto, se indica con una etiqueta de qué gen se trata y el valor correspondiente para cada uno de los ejes. Al hacer *click* en un punto, ese gen es seleccionado, lo cual tiene dos efectos:

1. Filtrar la tabla de la primera solapa, de forma que muestre los detalles del gen correspondiente. Esto se puede deshacer mediante presionar el botón “refrescar tabla” en la barra de herramientas lateral.
2. Buscar el gen correspondiente en el sitio web de NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) (National Center for Biotechnology Information, 2025), para mostrar la información detallada del mismo en la tercera solapa, “NCBI” (**Fig. 10 C**).

Es posible deshacer la selección en el gráfico haciendo doble *click* en cualquier área en blanco del gráfico. El gráfico puede ser descargado como un archivo .png por el usuario mediante presionar el botón de la cámara fotográfica (📷) que se hace visible al pasar el cursor el mismo.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

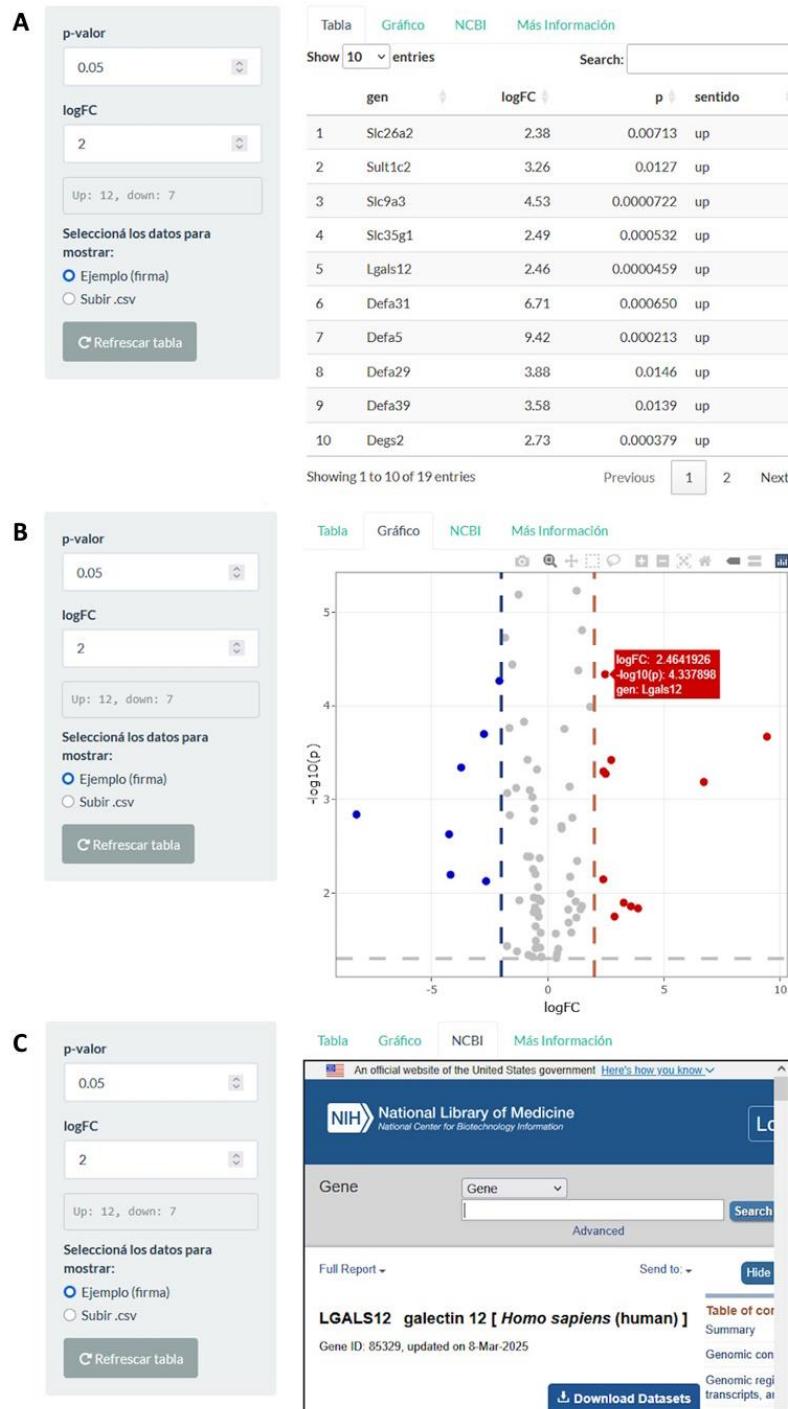


Figura 10. Capturas de pantalla de la aplicación *Shiny* en funcionamiento. Imágenes de la aplicación interactiva desarrollada y publicada en los servidores de *Shiny Apps*, mostrando datos precargados como ejemplo. Estos datos corresponden a la “firma glicobiológica extendida” (Anexo 8.3) obtenida en la presente tesis. La interfaz de la aplicación se presenta en diferentes visualizaciones: A) tabla de datos, B) *volcano plot* y C) información proveniente de NCBI. Fuente: <https://lcastelli.shinyapps.io/degs/>.

En segundo lugar, se desarrolló un paquete de R llamado *degfind* (**Anexo 8.5**), para el análisis transcriptómico de datos de expresión de microarray y RNAseq. El mismo permitió sentar las bases para la automatización y optimización de múltiples procesos dentro del análisis transcriptómico de la investigación, y es compatible para ser construido con el comando `build` de *devtools* desde la línea de comandos, indicando la ruta de acceso a los archivos, publicados en *Github*. Los mismos contienen un archivo .csv de prueba en *testthat/degtable.csv*, junto con los respectivos manuales, tests, licencias y documentación en formato *Rd* (*R documentation*). Dicho manual de funciones (accesible mediante *degfind/man/* o usando “?” seguido del nombre de la correspondiente función como comando en *Rstudio*) posee información específica de cómo usar cada una de las ocho funciones desarrolladas, que son las siguientes:

1. ***DEG_table***: Genera una tabla de los genes con expresión diferencial.
2. ***DEGs***: Procesa datos de expresión para extraer nombres de genes diferencialmente expresados, y genera un diagrama de Venn con los que están regulados positiva y negativamente.
3. ***gene_names***: Procesa datos de expresión para extraer nombres de genes.
4. ***make_lm***: Procesa datos de expresión para generar un modelo lineal y devolver resultados, además de estadísticas bayesianas.
5. ***make_toptable***: Procesa las estadísticas bayesianas de un modelo lineal para generar un marco de datos como las tablas principales de *limma*, además de una clasificación que considere los genes de baja y alta expresión.
6. ***plot_data_quality***: Procesa los datos de expresión para generar y guardar un gráfico de violín que describa su calidad.
7. ***sample_names***: Procesa datos de expresión para extraer los nombres de las muestras.
8. ***volcano***: Guarda el *volcano plot* con datos de expresión diferencial, donde el eje *x* es el *logFC* y el eje *y* es el p-valor ajustado.

Una muestra de la utilización de cada función se puede encontrar en YouTube mediante el siguiente hipervínculo: <https://youtu.be/7Vcm609bAac?si=cBIhvW-Qagzl2FEQ>.

5.3. Análisis de los perfiles transcripcionales en bases de datos públicas

5.3.1. Expresión diferencial de genes entre pacientes con colitis ulcerosa y sujetos sanos

5.3.1.1. Análisis abarcativo entre cohortes

En primer lugar, tomando los resultados provenientes del GSE73661 (Lanzillota, 2022; Arijs *et al.*, 2018) previamente obtenidos, analizando los datos de las siguientes cohortes: GSE224758 (Digby-Bell, sin paper asociado), GSE37283 (Pekow *et al.*, 2013), GSE47908 (Bjerrum *et al.*, 2014), y del análisis diferencial publicado para la combinación de las cohortes GSE87473, GSE92415 y GSE206285 (Zhang *et al.*, 2023) se estableció un perfil de genes que se desregulan consistentemente al comparar biopsias de pacientes con CU activa y quiescente vs. sujetos sanos (sin EII) a lo largo de todas las cohortes. Los resultados muestran alta concordancia entre cohortes resultando en 7 genes disminuidos y 10 aumentados (**Fig. 11**).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

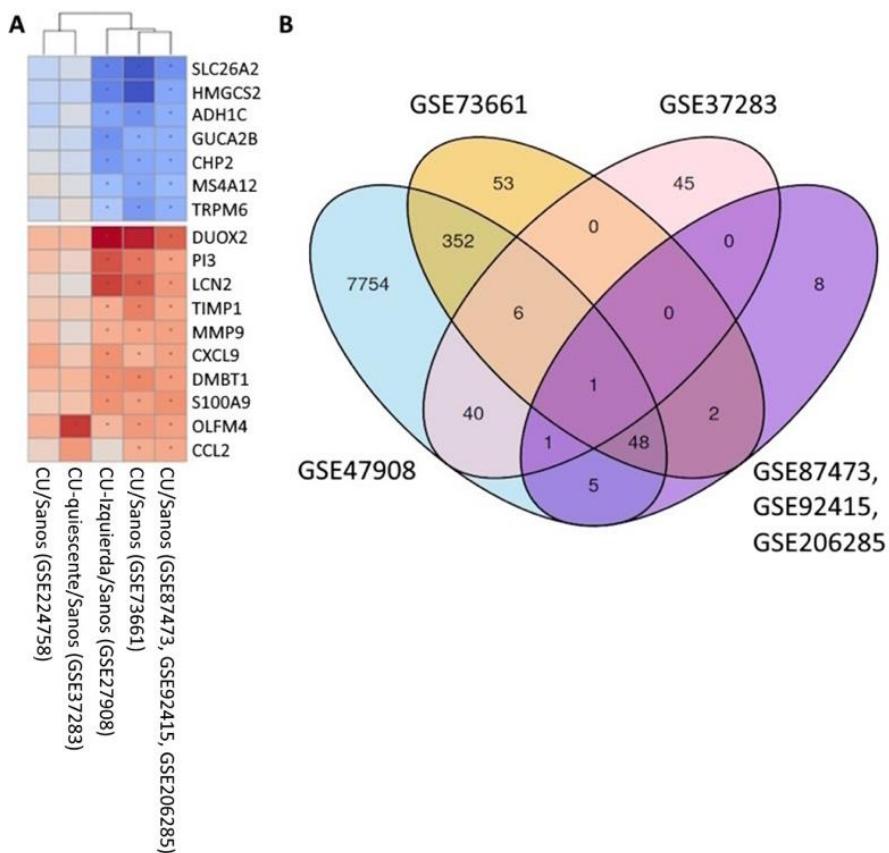


Figura 11. Genes diferencialmente expresados para la comparación CU vs sujetos sanos a lo largo de todas las cohortes humanas analizadas. A) Heatmap con los genes compartidos por, de izquierda a derecha, GSE224758 (Digby-Bell, sin paper asociado), GSE37283 (Pekow *et al.*, 2013), GSE47908 (Bjerrum *et al.*, 2014), y los resultados provenientes de GSE73661 (Lanzillotta, 2022; Arijs *et al.*, 2018), y de la combinación de GSE87473, GSE92415 y GSE206285 (Zhang *et al.*, 2023), que resultaron en 7 genes regulados negativamente y 10 positivamente. Se muestran para cada cohorte (columnas) y cada gen (filas) el valor de las veces de cambio (logFC) del grupo CU respecto de los controles sanos. Aquellos genes que resultaron significativamente ($p = 0.05$) diferencialmente expresados en una cohorte se denotan con un asterisco dentro de la celda. B) Diagrama de Venn con genes expresados diferencialmente de forma significativa ($p = 0.05$) en todas las cohortes, excluyendo a GSE224758 debido a que no se obtiene de ella ningún valor significativo.

Los genes disminuidos parecen indicar una alteración de la homeostasis de la mucosa intestinal y del metabolismo en la CU; entre ellos, se observan: *SLC26A2* (Heneghan *et al.*, 2010; Shi *et al.*, 2020), que codifica para una transportador de sulfato; *HMGCS2*, una enzima mitocondrial que juega un papel crucial en la cetogénesis (El-Sayed *et al.*, 2023) y *ADH1C*, un gen que codifica para la subunidad gamma de la alcohol deshidrogenasa de clase I, que participa en el metabolismo del etanol (Edenberg, 2007). Por otro lado, los genes aumentados sugieren una activación marcada de la regeneración epitelial y respuesta inmune. Entre ellos se destacan *OLF4*, que codifica la proteína olfactomedina 4 y se sobreexpresa en las muestras analizadas

de CU activa y quiescente, conocida por ser marcador de *stem cells* intestinales y participar en procesos inflamatorios (Xing *et al.*, 2024); *DUOX2*, que codifica para la glicoproteína oxidasa dual 2, de la familia de las NADPH oxidasas (capaces de producir especies reactivas del oxígeno) (Poncelet *et al.*, 2019); y *LCN2*, que codifica la lipocalina 2, involucrada en la inmunidad innata al limitar el crecimiento bacteriano (Jaberi *et al.*, 2021). También se observa un aumento en la expresión de la quimiocina 9 (*CXCL9*), una quimiocina que participa en la respuesta inmune particularmente como atractor de linfocitos T a los sitios de inflamación (Zhou *et al.*, 2023a); *MMP9*, una metaloproteinasa; y *TIMP1*, molécula inhibidora de metaloproteinasas (Gonzalez-Avila *et al.*, 2019). En general, en las muestras de CU quiescente (CUq) muestran genes desregulados en el mismo sentido que en la inflamación activa, pero con menores nivel de cambio y significancia.

Tomando este dato en consideración, y buscando desregulaciones específicamente en mucosa activamente inflamada vs tejido sano, se realiza la misma comparación, pero tomando en cuenta sólo muestras de pacientes con CU activa, por lo que no se incluye la cohorte GSE37283 (que posee muestras de CU en remisión) ni la cohorte GSE224758, por no presentar resultados significativos. Finalmente, también se excluyen los resultados de las cohortes combinadas reportada por Zhang, *et al.* (2023), que por ser pequeña y restrictiva (21 genes disminuidos, 44 aumentados en su expresión), podría resultar en un gran número de falsos negativos. Esto resulta en el análisis de las cohortes GSE47908 (muestras de pancolitis o E3 y CU izquierda o E2) y GSE73661 (CU activa) y sujetos sanos (sin EII) para comparar. Los resultados obtenidos resultan en 144 genes generalmente disminuidos y otro de 277 aumentados con alta concordancia (**Fig. 12 A**).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

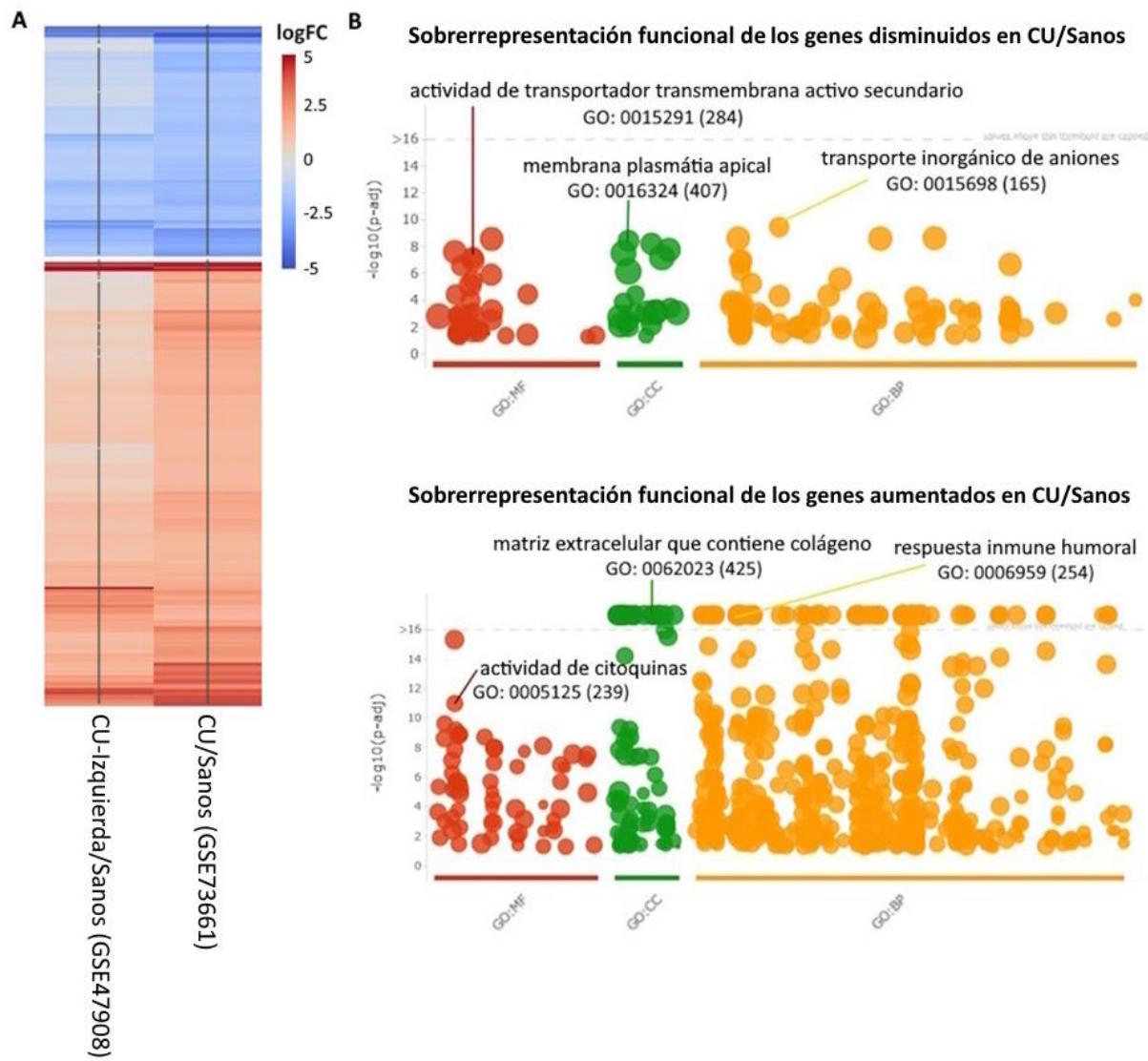


Figura 12. Análisis de expresión diferencial y enriquecimiento funcional de los genes compartidos entre la cohorte GSE479008 y GSE73661 para la comparación CU activa/sujetos sanos. A) El heatmap muestra el valor de \log_2FC para cada gen en las filas, correspondiente a las comparaciones en las columnas, detalladas al pie del gráfico. La significancia estadística, denotada con un asterisco en la celda correspondiente, fue determinada como $p < 0.05$. B) El dotplot muestra los resultados del análisis de sobrerepresentación realizado sobre el grupo de genes subexpresados (arriba) y sobreexpresados (abajo). Cada círculo representa un pathway y su tamaño, la cantidad de genes que incluye. Cada pathway se encuentra coloreado según la base de datos a la que pertenece y los más relevantes se encuentran etiquetados. En el eje y se denota el p-valor resultante del análisis transformado en $-\log_{10}$, el gráfico se encuentra acotado en un valor máximo de 16 demarcado por la línea punteada. Para ambos casos, la significancia estadística fue determinada como $p < 0.05$.

Entre los genes más desregulados para la comparación CU activa vs. tejido de pacientes sanos (sin EII) (ver Tabla VI), se comparten con el análisis anterior: *SLC26A2*, *HMGCS2*, *ADH1C*, *CHP2* (disminuidos), *DUOX2* y *LCN2* (aumentados). Aparecen también

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

desregulaciones que ya han sido descriptas en la CU a nivel proteína, como la metaloproteasa 3 aumentada (*MMP3*, Siloši *et al.*, 2014), y la acuaporina 8 disminuida (*AQP8*, Zahn, *et al.*, 2007). La disminución de esta última proteína, de función selladora de las uniones estrechas paracelulares en la región apical de la membrana plasmática, refleja un aumento en la permeabilidad epitelial en CU (Zhu *et al.*, 2019). También se observa una expresión disminuida de galectina-4 (*LGALS4*), un gen de especial interés para el laboratorio (Tesis de doctorado de Mora Massaro) (Massaro, 2025), en CU-Izquierda vs pacientes sanos (p-valor ajustado = 1.68E-4, *logFC* = -0.59). Sumado a esto, está aumentada la expresión de *DUOXA2*, que codifica para el factor de maduración de la oxidasa dual 2, que a su vez posibilita el funcionamiento de la proteína *DUOX2* (Poncelet *et al.*, 2019), también aumentado. Otro gen significativamente aumentado para ambas cohortes es *CHI3L1*, una lectina relevante en la procesos inflamatorios, que interviene en la reparación y remodelado de tejidos (Zhao *et al.*, 2020).

TABLA VI. Genes significativos con más alto |logFC| para la comparación CU activa/sujetos sanos (sin EI) en las cohortes GSE47908 y GSE73661. Las celdas anaranjadas marcan los genes aumentados en CU y las azules, los disminuidos. El p-valor corresponde al p-valor ajustado.

Gen		GSE47908		GSE73661	
Código	Nombre	logFC	p-valor	logFC	p-valor
ADH1C	Alcohol deshidrogenasa 1C (Clase I), polipéptido gamma	-2.80	4.70E-08	-3.24	1.95E-10
UGT2A3	UDP Glucuronosiltransferasa Familia 2 Miembro A3	-3.03	3.12E-07	-4.51	4.44E-21
CHP2	Proteína EF-Hand 2 similar a la calcineurina	-3.07	1.12E-08	-2.67	1.38E-12
HMGCS2	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa 2	-3.62	3.49E-10	-4.70	1.80E-16
SLC26A2	Solute Carrier Family 26 Miembro 2	-3.67	4.94E-09	-4.61	5.66E-16
ABCG2	Miembro 2 de la subfamilia G de casetes de unión a ATP (Grupo sanguíneo JR)	-3.78	9.91E-07	-3.68	1.50E-17
CLDN8	Claudina 8	-3.92	2.42E-05	-4.03	4.80E-14
PCK1	Fosfoenolpiruvato Carboxiquinasa 1	-3.99	7.99E-07	-3.67	7.13E-12
AQP8	Acuaporina 8	-5.64	9.83E-09	-5.43	2.37E-21
SLC6A14	Familia de portadores de solutos 6 miembro 14	6.09	1.08E-11	5.80	2.42E-22
REG1A	Miembro de la familia de regeneradores 1 Alfa	5.55	9.34E-07	4.75	9.40E-10
DUOX2	Doble oxidasa 2	5.51	7.98E-09	4.63	1.94E-13
REG1B	Miembro de la familia de regeneradores 1 Beta	5.28	7.56E-07	3.98	3.56E-07
LCN2	Lipocalina 2	4.27	2.41E-10	3.73	2.90E-15
DUOXA2	Factor 2 de maduración de la oxidasa dual	4.26	3.03E-10	4.54	2.79E-14
CXCL1	Ligando 1 de la quimiocina con motivo C-X-C	4.04	3.32E-09	3.62	9.67E-19
MMP3	Metalopeptidasa de matriz 3	4.04	2.28E-06	4.82	3.03E-10
TNIP3	Proteína 3 de interacción con TNFAIP3	3.95	1.11E-07	4.17	2.27E-12

Se procedió realizando un análisis de sobrerepresentación funcional de los *clusters* aumentados y disminuidos entre CU activa y tejido no inflamado (ver Tabla VII; Fig. 12). En primer lugar, el *cluster* de genes disminuidos dio como más significativos términos relacionados

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

al transporte transmembrana de aniones inorgánicos, a la localización en la membrana plasmática apical, y al proceso metabólico de esteroides. Por otra parte, el análisis funcional de genes aumentados dio como resultado términos relacionados a la respuesta inmune humoral, migración de leucocitos, granulocitos y neutrófilos, quimiotaxis, y respuesta a moléculas de origen bacteriano, así como también a la regulación de la adhesión intercelular y unión de glicosoaminoglicanos, la actividad de peptidasa de tipo serina y de endopeptidasa, y a la localización en la matriz extracelular.

TABLA VII. Resultados principales del análisis de sobrerepresentación para la comparación CU activa/sujetos sanos (sin EII) en las cohortes GSE47908 y GSE73661. Las celdas anaranjadas marcan los términos aumentados en CU de menor p-valor ajustado y las azules, los disminuidos de menor p-valor ajustado. Se usó un filtro para incluir vías que tuvieran 500 genes o menos.

ID	Fuente	Término	P-valor	Precisión	Recall
GO:0015698	GO:BP	Transporte de aniones inorgánicos	3.42E-10	0.110	0.091
GO:0016324	GO:CC	Membrana plasmática apical	3.64E-09	0.137	0.047
GO:0045177	GO:CC	Parte apical de la célula	5.98E-09	0.144	0.042
GO:0015291	GO:MF	Actividad del transportador transmembrana activo secundario	6.49E-08	0.116	0.056
GO:0006820	GO:BP	Transporte de aniones monoatómicos	1.05E-07	0.096	0.078
GO:0008514	GO:MF	Actividad del transportador transmembrana de aniones orgánicos	2.54E-07	0.109	0.056
GO:0006821	GO:BP	Transporte de cloruro	6.80E-07	0.081	0.090
GO:0022804	GO:MF	Actividad del transportador transmembrana activo	1.23E-06	0.130	0.040
GO:0015293	GO:MF	Actividad del simportador	3.20E-06	0.080	0.075
GO:0008202	GO:BP	Proceso metabólico de esteroides	5.40E-06	0.110	0.046
GO:0006959	GO:BP	Respuesta inmunitaria humoral	7.25E-26	0.139	0.150
GO:0050900	GO:BP	Migración de leucocitos	8.93E-24	0.158	0.109
GO:0097529	GO:BP	Migración de leucocitos mieloides	3.06E-22	0.125	0.143
GO:0097530	GO:BP	Migración de granulocitos	6.21E-22	0.106	0.186
GO:1990266	GO:BP	Migración de neutrófilos	1.02E-21	0.099	0.209
GO:0032496	GO:BP	Respuesta a lipopolisacáridos	2.83E-21	0.139	0.113
GO:0030595	GO:BP	Quimiotaxis leucocítica	4.38E-21	0.121	0.139
GO:0002237	GO:BP	Respuesta a moléculas de origen bacteriano	1.87E-20	0.139	0.107
GO:0071621	GO:BP	Quimiotaxis de granulocitos	2.23E-20	0.095	0.202
GO:0006935	GO:BP	Quimiotaxis	4.58E-20	0.154	0.091

En tercer y último lugar, haciendo foco en los genes glicobiológicos (**Anexo 8.1**), se encontraron 31 glicogenes significativamente desregulados en ambas cohortes para la comparación de biopsias de pacientes con CU activa vs. sujetos sin EII (**Fig. 13**).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

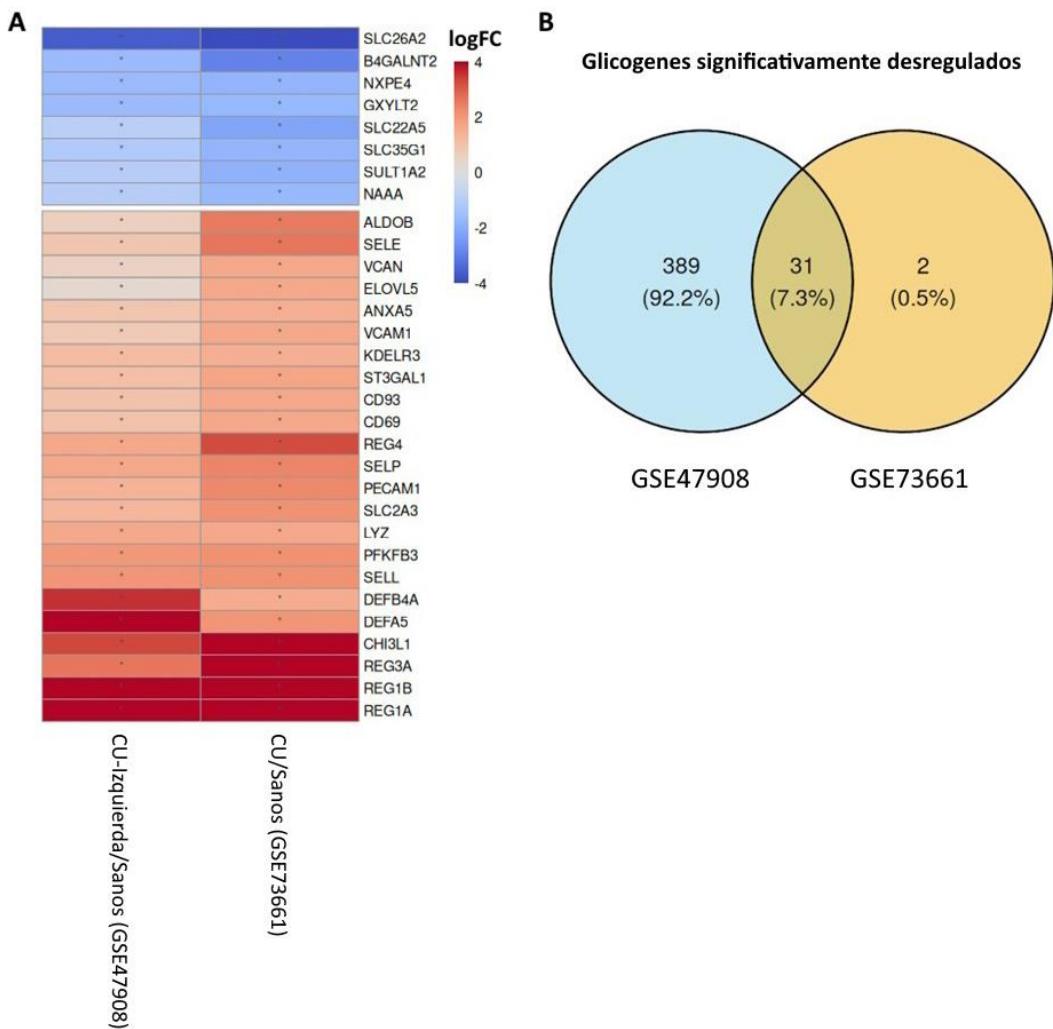


Figura 13. Análisis de expresión diferencial de los glicogenes compartidos entre la cohorte GSE479008 y GSE73661 para la comparación CU/Control. **A)** El heatmap muestra el valor de $\log_{2}FC$ para los 31 genes desregulados de manera consistente en las filas, correspondiente a las comparaciones en las columnas, detalladas al pie del gráfico. La significancia estadística, denotada con un asterisco en la celda correspondiente, fue determinada como $p < 0.05$. **B)** El diagrama de Venn muestra los glicogenes compartidos significativamente desregulados en ambas cohortes, indicando una intersección del 7.3% o 31 genes.

Entre los genes de expresión disminuida, además del transportador ya descripto *SLC26A2*, se encuentra *B4GALNT2*, una N-acetilgalactosaminiltransferasa que participa en la biosíntesis del antígeno Sd^a, de gran importancia en el intestino (Groux-Degroote *et al.*, 2021). También encontramos un aumento en la expresión de: selectinas (*SELL*, *SELP* y *SELE*), lectinas clave en la migración de leucocitos; *VCAM1*, una adhesina que también participa en este proceso (Singh *et al.*, 2023); de *CHI3L1*, una lectina involucrada en procesos inflamatorios (Chen *et al.*, 2024), *ALDOB* y *PFKFB3*, enzimas que participan en la glicólisis, y finalmente,

miembros de la familia *REG* (*REG4*, *REG3A*, *REG1B*, *REG1A*), relacionadas a la respuesta inmune ante bacterias (Sun *et al.*, 2021). También relacionada a esta última función se encuentra aumentada la defensina 5 (*DEFA5*), que actúa como péptido antimicrobiano (Sabit *et al.*, 2024). Otro gen aumentado es *ST3GAL1*, que codifica para una $\alpha(2,3)$ -sialiltransferasa, por lo cual su desregulación plantea una potencial alteración en el sialoma (Fan *et al.*, 2025).

5.3.1.2. Diferencias de expresión entre intestino sano, colitis ulcerosa quiescente, e inflamación activa

Dados los resultados en la sección anterior, nos interesó ahondar en las diferencias y similitudes entre CU quiescente y tejido sano. Mediante el análisis de muestras de CU quiescente ($n = 4$) respecto a sujetos sanos ($n = 5$) del conjunto de datos GSE37283, se hallaron 93 genes diferencialmente expresados tomando como punto de corte un p-valor menor a 0.05, de los cuales 17 tienen disminuida su expresión y 76 aumentada (ver **Tabla VIII; Fig. 14**).

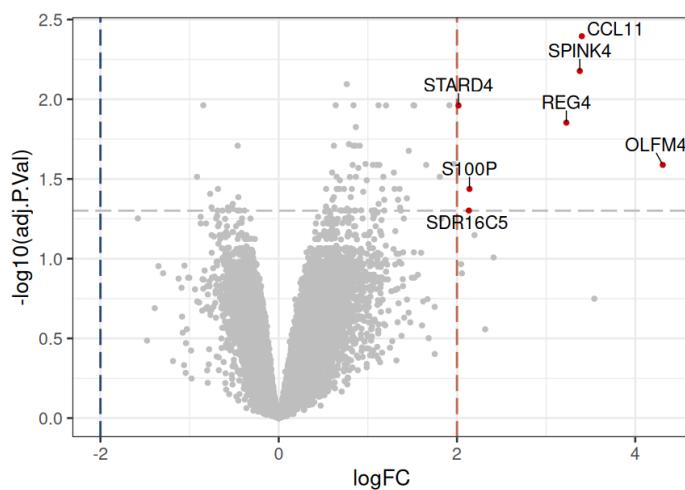


Figura 14. Análisis diferencial de expresión en biopsias de pacientes con colitis ulcerosa quiescente y sujetos sanos (sin EII). El *volcano plot* muestra los resultados del análisis de expresión diferencial de pacientes con colitis ulcerosa quiescente ($n = 4$) y sujetos sanos ($n = 5$) de la cohorte GSE37283. El eje x denota el $\log_{2}FC$ de la comparación y las líneas punteadas azul y roja están ubicadas en los valores -2 y 2. El eje y corresponde a la transformación logarítmica en base 10 del p-valor ajustado y la línea punteada gris denota el punto de corte de significancia estadística ($p < 0.05$). Los genes diferencialmente sobreexpresados con un $\log_{2}FC$ mayor a 2 se marcan como puntos rojos con sus nombres.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

TABLA VIII. Principales genes significativamente ($p < 0.05$) desregulados entre pacientes de colitis ulcerosa quiescente y sujetos sanos (sin EII). El p-valor corresponde al p-valor ajustado. En naranja se denotan los términos aumentados y en azul, los disminuidos. Además, las filas correspondientes a los glicogenes poseen el texto en negrita.

Gen	Nombre	logFC	p-valor
CCL11	Ligando de quimiocinas con motivo C-C 11	3.40	4.02E-03
SPINK4	Inhibidor de la serina peptidasa Kazal tipo 4	3.38	6.65E-03
KPNA1	Subunidad de Carioferina Alfa 1	0.76	8.04E-03
TPM4	Tropomiosina 4	0.64	1.09E-02
FAM241A	Familia con similitud de secuencia 241 Miembro A	1.51	1.09E-02
PRDX5	Peroxiredoxina 5	-0.85	1.09E-02
SERPINB5	Miembro 5 de la familia B de las Serpinas (O "Mapsin")	1.91	1.09E-02
BZW1	Cremallera de leucina básica y dominios W2 1	1.12	1.09E-02
SEC24D	Proteína transportadora de proteínas Sec24D	0.84	1.09E-02
TIGAR	Fosfatasa reguladora de la glucólisis inducida por TP53	1.20	1.09E-02
PNP	Purina Nucleósido Fosforilasa	1.52	1.09E-02
STARD4	Dominio de transferencia de lípidos 4 relacionado con StAR	2.02	1.09E-02
REG4	Miembro de la familia de regeneradores 4	3.23	1.40E-02

Entre los genes con expresión significativamente aumentada entre CU quiescente y tejido sano, se pueden destacar genes relacionados a la inflamación como *CCL11*, una quimiocina reclutadora de eosinófilos (Polosukhina *et al.*, 2021), *OLFM4*, una glicoproteína de la matriz extracelular que facilita la adhesión celular y está implicada en la inflamación intestinal (Xing *et al.*, 2024), *SPINK4*, una inhibidora de serín proteasas que ha sido reportada como marcador serológico de las EII (Wang *et al.*, 2024), y el glicogen *REG4*, que actúa en respuesta a bacterias y regeneración tisular ante lesiones (Sun *et al.*, 2021). Además, se halla aumentada la expresión de *STARD4*, que codifica para una proteína soluble involucrada en el transporte del colesterol (Talandashti *et al.*, 2024), *S100P*, una proteína fijadora de calcio que participa en múltiples procesos celulares, incluyendo el progreso del ciclo celular (Camara *et al.*, 2020), y *SDR16C5*, una alcohol deshidrogenasa implicada en la oxidación del retinol (vitamina A) a su forma biológicamente activa, ácido retinoico, y está relacionada con el funcionamiento de retículo endoplasmático (Adams *et al.*, 2017).

Luego, focalizándonos en los glicogenes diferencialmente expresados, encontramos 11 aumentados en CUq respecto de tejido sano, incluyendo a *REG4* (ver Tabla IX).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

TABLA IX. Glicogenes significativamente ($p < 0.05$) desregulados totales entre pacientes con colitis ulcerosa quiescente y sujetos sanos (sin EII). El p-valor corresponde al p-valor ajustado. En naranja se denotan los términos aumentados.

Gen	Nombre	logFC	p-valor
SEC24D	Proteína transportadora de proteínas Sec24D	0.84	1.09E-02
REG4	Miembro de la familia de regeneradores 4	3.23	1.40E-02
PDIA3	Miembro 3 de la familia A de las isomerasas disulfuro de proteínas	0.86	1.96E-02
KDELR3	Receptor de retención de proteínas del retículo endoplasmático KDEL 3	1.13	2.58E-02
SULT1C2	Miembro 2 de la familia 1C de las sulfotransferasas	1.65	2.58E-02
SAR1B	GTPasa 1B relacionada con Ras asociada a la secreción	0.87	3.07E-02
ATP6V0A1	Subunidad A1 de la ATPasa transportadora de H+ V0	0.65	3.65E-02
SGPP1	Esfingosina-1-Fosfato Fosfatasa 1	1.30	3.65E-02
GMPS	Guanina monofosfato sintasa	0.56	4.99E-02
TMED7	Proteína transmembrana de tráfico de P24 7	0.76	4.99E-02
SEC24A	SEC24 Homólogo A, Componente del Complejo de Cubierta COPII	0.85	4.99E-02

Tres de estos once glicogenes aumentados (*SAR1B*, *SEC24A*, y *SEC24D*) pertenecen al complejo proteico de cubierta II (COPII), un grupo de proteínas que facilita la formación de vesículas para transportar proteínas desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi (Garbes *et al.*, 2015). La proteína SAR1B es una GTPasa que actúa como un interruptor molecular, ayudando a ensamblar la capa COPII para el transporte de proteínas y lípidos desde el RE hasta el aparato de Golgi. En las células del intestino delgado (enterocitos), SAR1B es además crucial para el transporte de quilomicrones, esenciales para la absorción y el transporte de grasas y vitaminas liposolubles (Sané *et al.*, 2017). Asimismo, se encuentran proteínas propias del retículo endoplasmático como *PDIA3*, que modula el plegamiento de glicoproteínas, y *KDELR3* (Chichiarelli *et al.*, 2022). También aumenta la expresión de *ATP6V0A1*, una ATPasa vacuolar (V-ATPasa) que media la acidificación de organelas como los lisosomas y que participa en la absorción de colesterol en células de CCR, resultando en mecanismos que median la supresión inmune antitumoral (Huang *et al.*, 2024).

El análisis de enriquecimiento funcional mediante el método GSEA en CU quiescente comparado a sujetos sanos, indica una activación de vías relacionadas con la presentación de抗ígenos y la degranulación de neutrófilos, la degradación de proteínas, el procesamiento de ARN, el transporte vesicular y la funcionalidad del aparato de Golgi, la unión a cadherina y la N-glicosilación; por otro lado, hay una disminución de actividad de receptores acoplados a proteína G —estos resultados parecen indicar que, incluso en la CU quiescente, a pesar de la

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

ausencia de signos de inflamación macroscópica, el intestino está alterado en procesos altamente relevantes, inclusive a nivel glicobiológico (**Fig. 15**).

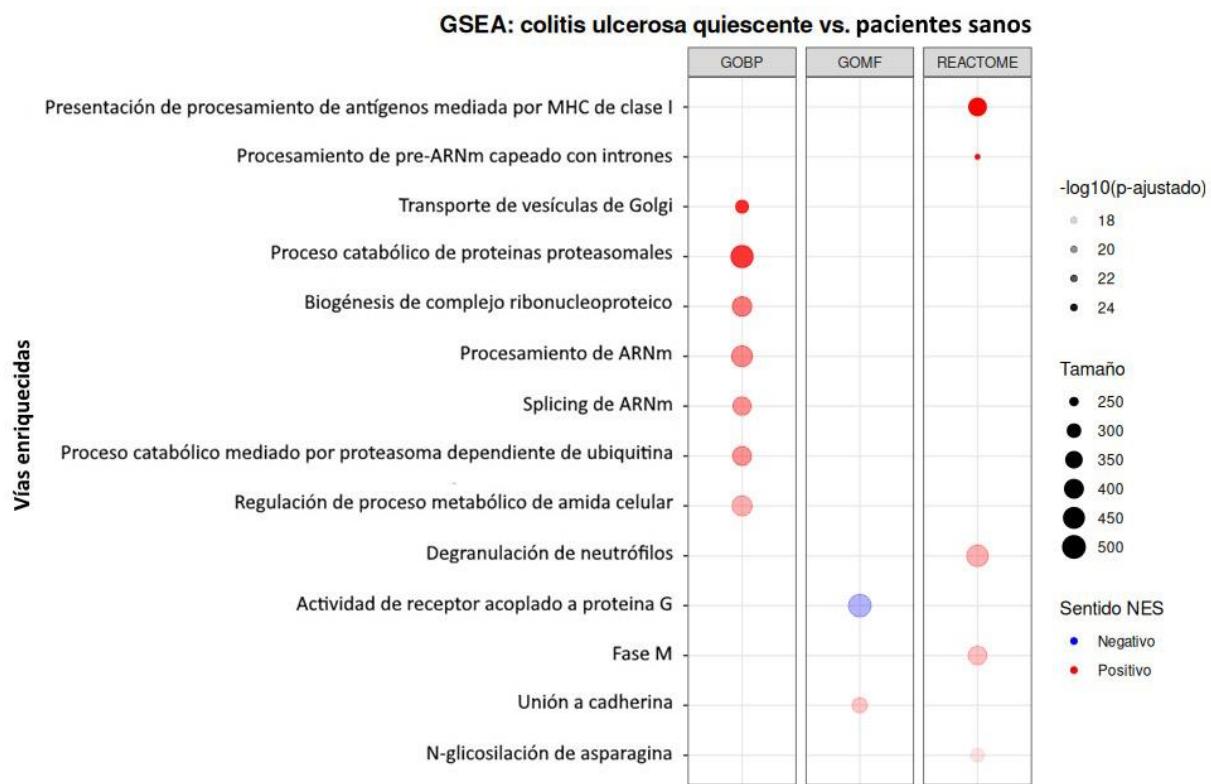


Figura 15. Análisis de enriquecimiento funcional comparando perfil transcripcional de biopsias de pacientes con colitis ulcerosa quiescente respecto de sujetos sanos (sin EII). El bubble plot muestra los resultados del análisis de GSEA. En las filas se muestran los *pathways* compuestos por más de 5 y menos de 500 genes que mostraron las diferencias más estadísticamente significativas ($p < 0.05$). El color del círculo denota si el *pathway* se encontró activado (rojo) o inhibido (azul) en el grupo de colitis ulcerosa quiescente, la intensidad del color muestra el valor del *p*-valor ajustado transformado en logaritmo en base 10, y el tamaño del círculo denota la cantidad de genes incluido en cada *pathway*. Las diferentes columnas dividen a las vías según su conjunto de datos de origen: GO: BP, GO: MF, o Reactome.

Como segunda aproximación, se analizaron los resultados de la expresión diferencial de muestras obtenidas de biopsias de CU con neoplasia remota (“CU+Neoplasia”) comparativamente con muestras de CU quiescente y de sujetos sanos, mediante datos de la cohorte GSE37283. Realizamos la comparación agrupando CU quiescente y sujetos sanos, y luego solo contra muestras de sujetos sanos. Al comparar la desregulación contra CU+ neoplasia se observan patrones de desregulación similares en ambas comparaciones, aunque las tendencias son más claras y significativas en la comparación con biopsias de sujetos sin EII,

donde encontramos dos *clusters* delimitados, con 3837 genes de expresión aumentada y 2842 de expresión disminuida (**Fig. 16 A**).

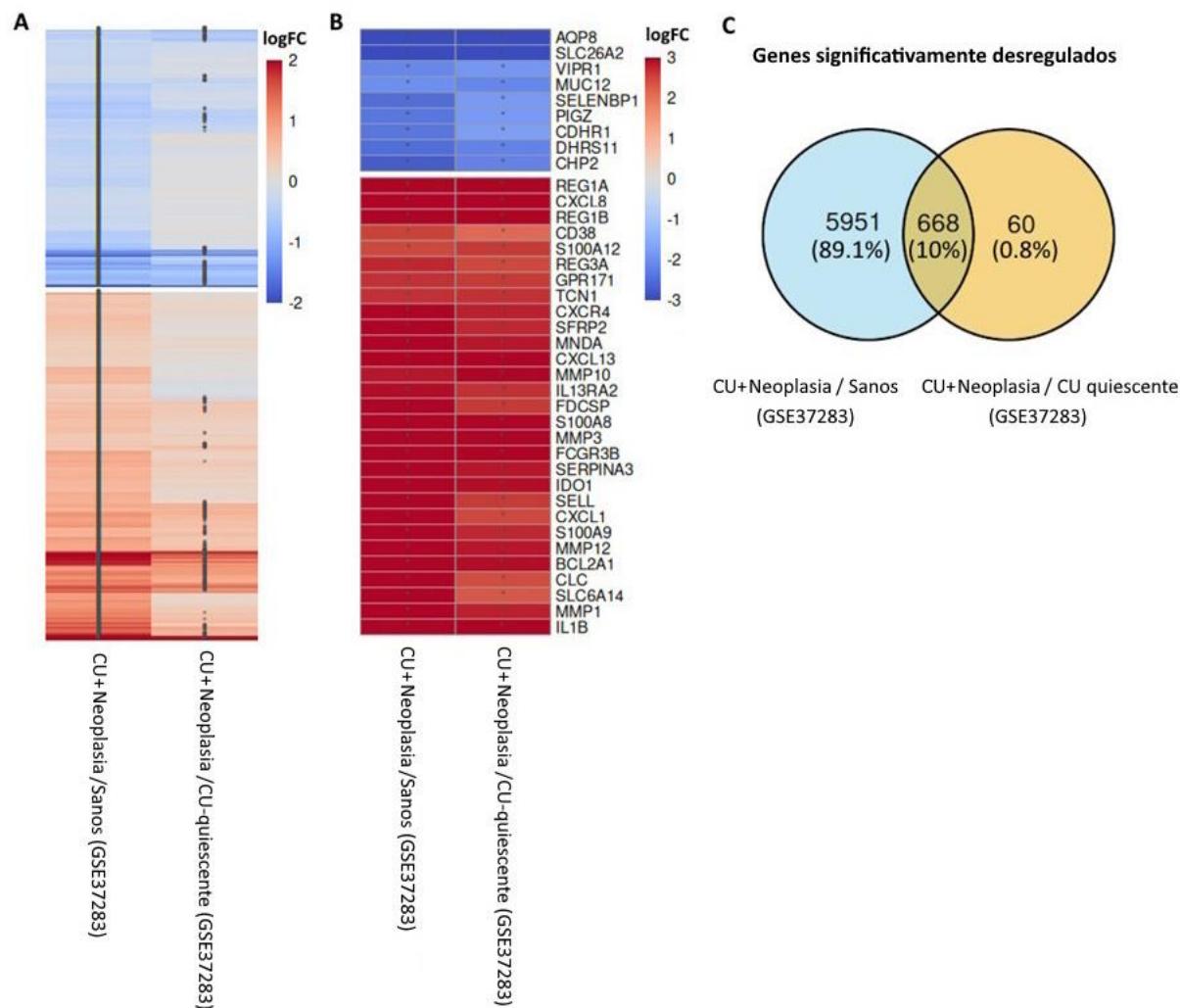


Figura 16. Análisis comparativo de desregulaciones en pacientes con CU+neoplasia, respecto a pacientes sanos (sin EII) y colitis ulcerosa quiescente. A) El heatmap con los genes significativos para una o la otra comparación, muestra el valor de $\log_{2}FC$ para cada gen, en las filas, correspondiente a las comparaciones, en las columnas, detalladas al pie del gráfico. La significancia estadística, denotada con un asterisco en la celda correspondiente, fue determinada como $p < 0.05$. B) Selección de 29 genes aumentados y 9 genes inhibidos, de entre los de mayor $|\log_{2}FC|$ para ambas comparaciones. Las celdas marcadas con un asterisco son significativas ($p < 0.05$). C) Diagrama de Venn demostrando la cantidad de genes significativamente desregulados entre ambas comparaciones.

De estos genes, entre los más significativos (**Fig. 16 B**), varios que habíamos visto desregulados en CU activa vuelven a desregularse en pacientes con CU y neoplasia remota: entre ellos, se encuentran disminuidos nuevamente *AQP8*, *SLC26A2* y *LGALS4*, y aumentados

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

miembros de las familias de reguladores *REG1A*, *REG3A*, y *REG1B*, quimiocinas *CXCL1*, *CXCL8*, y *CXCL13*, el receptor de quimiocinas *CXCR4*, metaloproteasas *MMP3*, *MMP10* y *MMP12*, e interleucinas como *IL1B* y el receptor de interleucinas *IL13RA2*. Con todo, el comportamiento de la mucosa saludable y en remisión demuestran nuevamente un perfil transcripcional diferente, ya que se encontraron 60 genes significativamente desregulados en pacientes con CU y neoplasia remota vs colitis ulcerosa quiescente que no estaban desregulados respecto del grupo control (**Fig. 16 C**), de los cuales 9 se encontraron aumentados y 51 disminuidos (**Anexo 8.2**). Entre estos últimos se destaca la disminución de *GCNT2*, una glicosiltransferasa propuesta como biomarcador en cáncer (Perez *et al.*, 2021).

Por último, se compararon los resultados del análisis funcional de las muestras de pacientes con CU+ neoplasia (término que se utilizará para englobar el grupo “CU+CCRAC” proveniente del conjunto GSE3629 y “CU+Neoplasia” de GSE37283), contra las distintas formas de colitis ulcerosa para cada cohorte (pancolitis activa, o CUq). El resultado fue de 4 *clusters* con términos *GO*: *BP* con un comportamiento generalmente opuesto entre comparaciones (**Fig. 17 A**).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

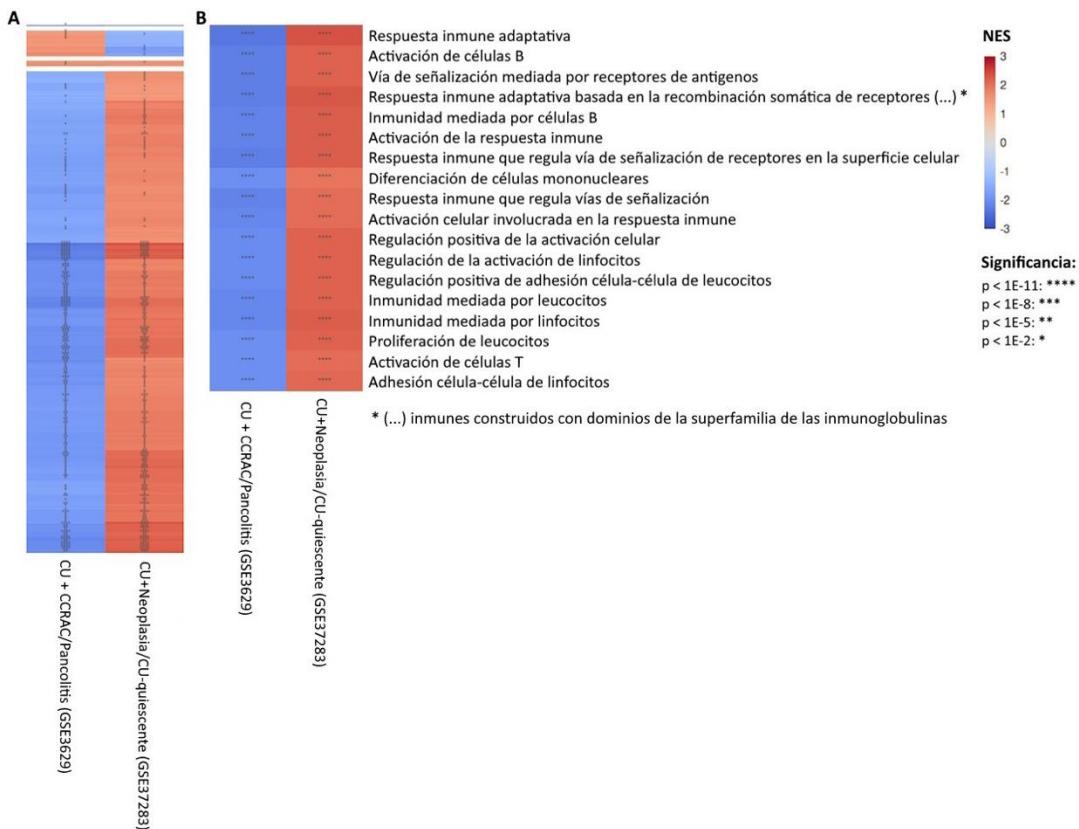


Figura 17. Heatmaps comparando términos GO: BP de las biopsias de CU+tejido con neoplasia vs CU extensa (E3) activa, y CU quiescente. Los gráficos muestran el valor de enriquecimiento (NES, Normalized Enrichment Score) para cada pathway, en las filas, correspondiente a cada comparación, detalladas en las columnas, al pie de cada gráfico. La significancia estadística, denotada con un asterisco en la celda correspondiente, fue determinada como $p < 0.05$. Se incluyen términos que contengan entre 5 y 500 genes. **A)** Heatmap completo, con los términos GO: BP significativos totales. **B)** Heatmap reducido, seleccionando los términos con p -valor ajustado $< 1E-11$ para ambas comparaciones.

Tras seleccionar los pathways más significativamente enriquecidos (valor ajustado $< 1E-11$ para ambas comparaciones), se observan vías relacionadas con la activación de la respuesta inmune, enriquecidas positivamente en CU+Neoplasia vs. CUq, y negativamente en CU+CCRAC vs. pancolitis (**Fig. 17 B)**. En otras palabras, la inflamación en pancolitis es mayor que en CU+ neoplasia; en tanto, la inflamación en CU+ neoplasia es mayor que en la CU quiescente (pancolitis > CU+tejido con neoplasia > CUq). Estos resultados se pueden explicar mediante dos fenómenos: la inducción de un microambiente inmunosupresor en asociación al tumor, y la disminución de la inflamación en la quiescencia. El análisis sugiere que el tejido proveniente de biopsias de pacientes con lesiones neoplásicas, y a pesar de analizarse en zonas remotas al tumor, la inmunosupresión está presente.

5.3.2. Análisis de pacientes con displasia, colitis ulcerosa izquierda (E2), y pancolitis (E3)

Seguidamente, decidimos realizar un análisis de componentes principales de las muestras de displasia, colitis ulcerosa izquierda y pancolitis de la cohorte GSE47908, que en base a la desregulación de genes reveló una agrupación separada para los tres tipos de muestra, con muy poca superposición (**Fig. 18 A**).

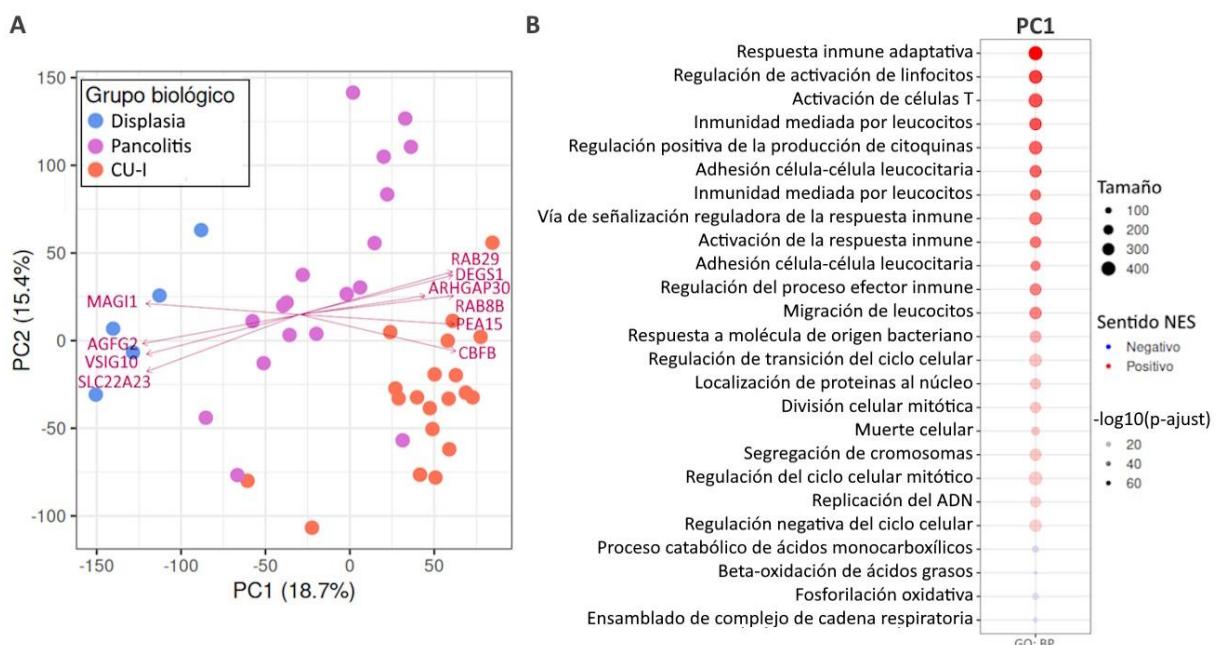


Figura 18. Análisis de componentes principales para las muestras de displasia, colitis ulcerosa izquierda y pancolitis. A) El gráfico de análisis de componentes principales (PCA, *Principal Components Analysis*) describe los dos componentes principales que contienen el 34.1% de la varianza. Superpuestos, se encuentran los primeros 12 genes que más contribuyen a la variación del PC1, incluyendo a *MAGI1* hacia los valores negativos, y a *ARHGAP30* hacia los positivos. B) El bubble plot muestra una selección de términos provenientes de GO: BP del análisis de GSEA para el PC1. En las filas se muestran los *pathways* compuestos por más de 5 y menos de 500 genes que mostraron las diferencias más estadísticamente significativas ($p < 0.05$). El color del círculo denota si el *pathway* se encontró activado/relacionado a los valores más positivos del eje x del gráfico de PCA (rojo) o inhibido/relacionado a los valores más negativos del eje x del gráfico de PCA (azul), la intensidad del color muestra el valor del p-valor ajustado transformado en logaritmo en base 10, y el tamaño del círculo denota la cantidad de genes incluido en cada *pathway*.

Los dos primeros componentes principales (PCs, *principal components*) contienen el 34.1% de la varianza y la separación se produce principalmente a lo largo del PC1 (eje x), que contiene el 18.7% de la varianza: las muestras de pacientes con CU izquierda se localizan hacia los valores positivos, con displasia hacia los negativos y con pancolitis en el centro. El

acercamiento al *cluster* de las muestras displásicas por medio del *cluster* de las muestras pancolíticas podría indicar que desregulaciones que se producen al aumentar la extensión y severidad de la inflamación (CU izq a pancolitis) “aceraría” al tejido a un estadio más similar a la displasia, lo que correlaciona con la mayor frecuencia de displasia en estos pacientes (Sambuelli et al., 2019).

Seguidamente, realizamos el análisis funcional del primer componente principal mediante el método *GSEA* (**Fig. 18 B**). Este análisis reveló un enriquecimiento en las muestras de CU izquierda de vías asociadas a la respuesta inmune, la regulación del ciclo celular y la apoptosis (valores positivos del componente). Entre los genes que más contribuyen a esta dirección se destacan *CBFB*, subunidad de un factor de transcripción implicado en la hematopoyesis y activación de células inmunes, así como *RAB8B* y *RAB29*, pequeñas GTPasas, enzimas esenciales para funciones inmunológicas como el tráfico vesicular, la transducción de señales y la eliminación de patógenos (Homma et al., 2021). Contribuyendo en la misma dirección del primer componente principal, se encuentra *ARHGAP30* —proteína activadora de la GTPasa Rho—, cuya expresión es necesaria para la activación de p53 tras el estrés por daño del ADN, y su nivel se correlaciona con la acetilación y la activación funcional de p53 en los tejidos con CCR. Además, un bajo nivel de expresión de *ARHGAP30* se asocia con una baja supervivencia en pacientes con CCR (Wang et al., 2014). Por otro lado, los valores negativos del componente (hacia los que tienden las muestras de displasia) mostraron un claro cambio metabólico, con enriquecimiento de vías relacionadas con la producción de energía, especialmente la beta-oxidación de ácidos grasos y la fosforilación oxidativa. En esta dirección, y por ende más expresados en displasia, destacan genes involucrados en la adhesión celular, como *VSIG10* y *MAGI1*.

Al realizar el análisis de expresión diferencial de genes entre displasia y CU izquierda, se identificaron 9885 genes diferencialmente expresados de manera significativa, de los cuales 5913 están sobreexpresados (n glicogenes = 152) y 3972 subexpresados (n glicogenes = 272) (**ver Tabla X; Fig. 19 A**).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

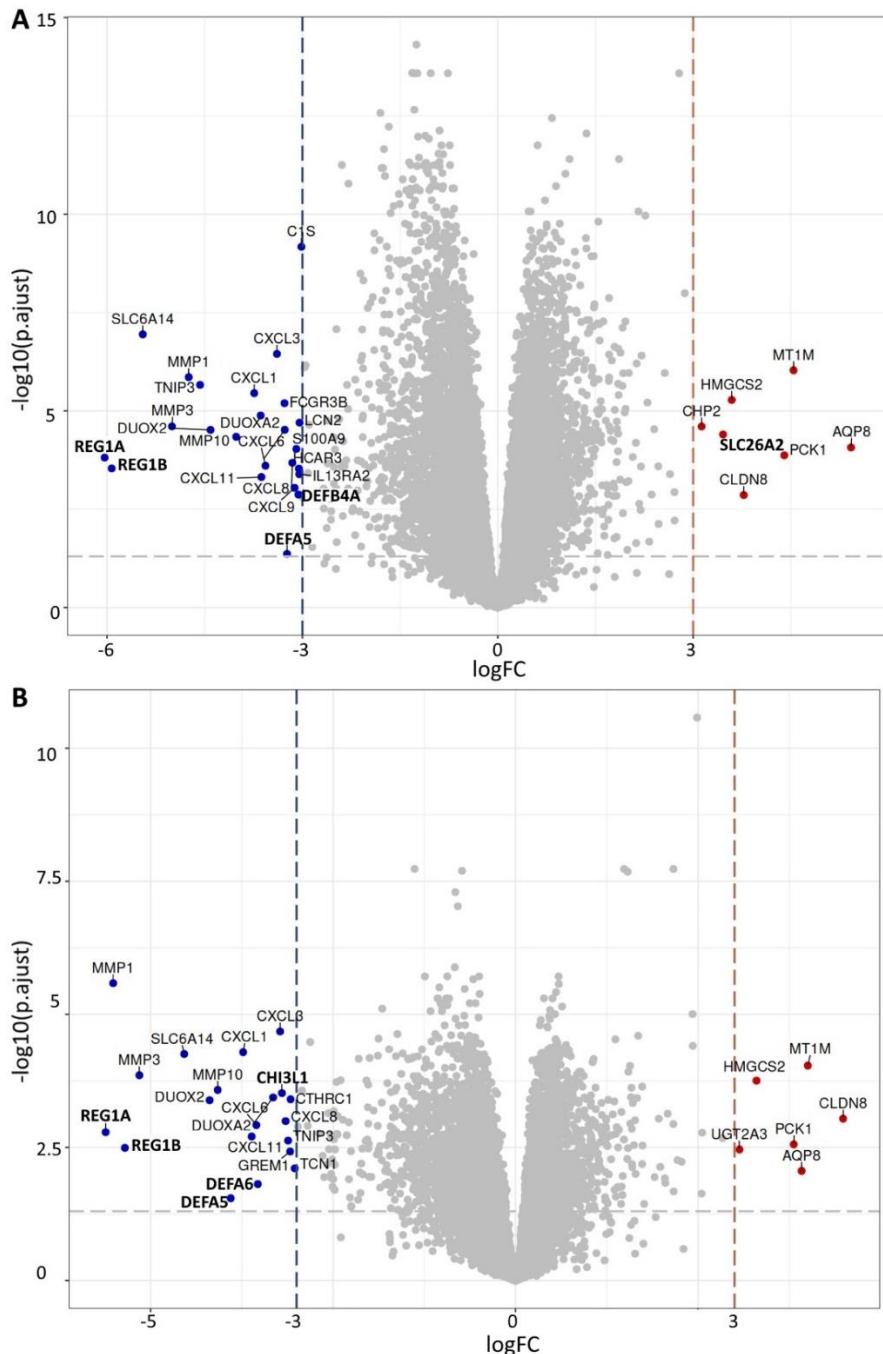


Figura 19. Principales genes desregulados entre (A) displasia y colitis ulcerosa E2 (izquierda) y (B) displasia y colitis ulcerosa E3 (extensa o pancolitis). Los *volcano plots* muestran los resultados del análisis de expresión diferencial de pacientes con displasia vs A) CU-I, o B) pancolitis de la cohorte GSE47908. El eje x denota el *log2FC* de la comparación y las líneas punteadas azul y roja están ubicadas en los valores -3 y 3. El eje y corresponde a la transformación logarítmica en base 10 del *p*-valor ajustado y la línea punteada gris denota el punto de corte de significancia estadística (*p* < 0.05). Los genes diferencialmente sobreexpresados con un *log2FC* mayor a 3 se marcan como puntos rojos con sus nombres, y los inhibidos con un *log2FC* menor a -3, se indican en azul.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

TABLA X. Principales genes generales y glicogenes significativamente desregulados ($p\text{-valor} < 0.05$, $|logFC| > 2$) entre pacientes de displasia y colitis ulcerosa izquierda. El $p\text{-valor}$ corresponde al ajustado y en negrita figuran los glicogenes.

Genes totales (Displasia/CU-I)			
Gen	Nombre	LogFC	P-Valor
CCDC183	Proteína 183 que contiene un dominio de bobina enrollada	2.78	2.61E-14
TRAPPC1	Subunidad 1 del complejo de transporte de proteínas asociado al retículo trans-Golgi	-2.39	5.61E-12
LMAN1	Lectina tipo manosa 1	-2.29	1.67E-11
CTSZ	Catepsina Z	2.16	8.51E-11
ENTREP2	Proteína 2 relacionada con el receptor de endotelina	2.27	1.09E-10
C1S	Componente 1 subcomponente S del complemento	-3.02	6.71E-10
RRM2	Subunidad 2 de la ribonucleótido reductasa	-2.11	3.25E-09
EPHX1	Epóxido hidrolasa 1 (microsomal)	-2.06	4.81E-09
MT1F	Metalotioneína 1F	2.87	1.02E-08
WARS1	Sintetasa del triptófano ARNt 1	-2.48	8.39E-08
ANLN	Anilina (proteína de anillado)	-2.08	8.52E-08
SLC6A14	Transportador de aminoácidos dependiente de sodio y cloruro	-5.45	1.14E-07
Glicogenes (Displasia/CU-I)			
LMAN1	Lectina tipo manosa 1	-2.29	1.67E-11
DEFB1	Beta-defensina 1	2.56	1.09E-06
CHI3L1	Proteína 1 similar a la quitinasa 3	-3.27	3.04E-05
SLC26A2	Transportador de sulfato de la familia SLC26 miembro 2	3.46	3.99E-05
NXPE4	Proteína similar a neurexofina 4	2.07	1.49E-04
REG1A	Gen relacionado con la regeneración 1 alfa	-6.04	1.55E-04
LAMP3	Proteína 3 asociada a lisosomas	-2.35	2.52E-04
REG1B	Gen relacionado con la regeneración 1 beta	-5.93	2.90E-04
SELL	Selectina L	-2.52	7.08E-04
REG4	Gen relacionado con la regeneración 4	-2.24	1.27E-03
DEFB4A	Beta-defensina 4A	-3.06	1.35E-03
REG3A	Gen relacionado con la regeneración 3 alfa	-2.56	1.72E-03

Por otra parte, los genes diferencialmente expresados de manera significativa entre displasia y pancolitis alcanzan un total de 5538 (un 56% menos que contra CU izquierda), de los cuales 2899 están sobreexpresados (n glicogenes = 82) y 2639 subexpresados (n glicogenes = 197) (ver Tabla XI; Fig. 19 B).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

TABLA XI. Principales genes generales y glicogenes significativamente desregulados (p -valor < 0.05, $|logFC| > 2$) entre pacientes de displasia y pancolitis. El p -valor corresponde al ajustado y en negrita figuran los glicogenes.

Genes totales (Displasia/Pancolitis)			
Gen	Nombre	LogFC	P-Valor
CCDC183	Proteína 183 que contiene un dominio de bobina enrollada	2.49	2.66E-11
ENTREP2	Proteína 2 relacionada con el receptor de endotelina	2.16	1.85E-08
MMP1	Metaloproteinasa de matriz 1	-5.51	2.60E-06
MT1F	Metalotioneína 1F	2.43	9.91E-06
CXCL3	Quimioquina ligando CXC 3	-3.23	2.09E-05
CD55	Molécula reguladora de la cascada del complemento (decay-accelerating factor)	-2.81	3.31E-05
CDHR1	Proteína 1 relacionada con cadherina	2.43	3.90E-05
CXCL1	Quimioquina ligando CXC 1	-3.73	5.13E-05
SLC6A14	Transportador de aminoácidos dependiente de sodio y cloruro	-4.54	5.54E-05
TMEM158	Proteína de membrana transmembrana 158	-2.15	6.80E-05
MT1M	Metalotioneína 1M	4.01	9.15E-05
MMP3	Metaloproteinasa de matriz 3	-5.15	1.39E-04
Glicogenes (Displasia/Pancolitis)			
CHI3L1	Proteína 1 similar a la quitinasa 3	-3.20	3.02E-04
NXPE4	Proteína similar a neurexofina 4	2.08	7.32E-04
LAMP3	Proteína 3 asociada a lisosomas	-2.44	8.15E-04
REG1A	Gen relacionado con la regeneración 1 alfa	-5.62	1.63E-03
SLC26A2	Transportador de sulfato de la familia SLC26 miembro 2	2.84	2.11E-03
REG1B	Gen relacionado con la regeneración 1 beta	-5.35	3.22E-03
REG4	Gen relacionado con la regeneración 4	-2.11	6.37E-03
REG3A	Gen relacionado con la regeneración 3 alfa	-2.48	6.68E-03
SELL	Selectina L	-2.13	9.28E-03
DEFB6	Alfa-defensina 6	-3.53	1.54E-02
DEFB4A	Beta-defensina 4A	-2.51	1.73E-02
DEFB5	Alfa-defensina 5	-3.90	2.84E-02

En particular, la galectina-4 (*LGALS4*), de especial interés para nuestro laboratorio, se encuentra significativamente aumentado en displasia con respecto tanto a CU-I (p -valor ajustado = 7.98E-03, $logFC$ = 0.58) como a pancolitis (p -valor ajustado = 4.50E-02, $logFC$ = 0.48).

Más allá del análisis de los genes más significativamente desregulados, el perfil de las desregulaciones entre displasia y colitis izquierda (E2) y extensa o pancolitis (E3) muestra patrones diferenciales. Con un importante porcentaje de genes desregulados en común entre displasia y ambas formas de CU, la pancolitis tiene menos genes diferencialmente expresados respecto a displasia que la CU izquierda, lo que concuerda con los observado en el análisis de componentes principales. Este patrón también puede observarse en el análisis focalizado de

glicogenes, y notablemente, ningún glicogen que va en una dirección en la comparación displasia/CU-I va en la dirección opuesta en displasia/pancolitis, por lo que se podría inferir que los procesos glicobiológicos son graduales y consistentes entre E2, E3 y displasia (**Fig. 20**).

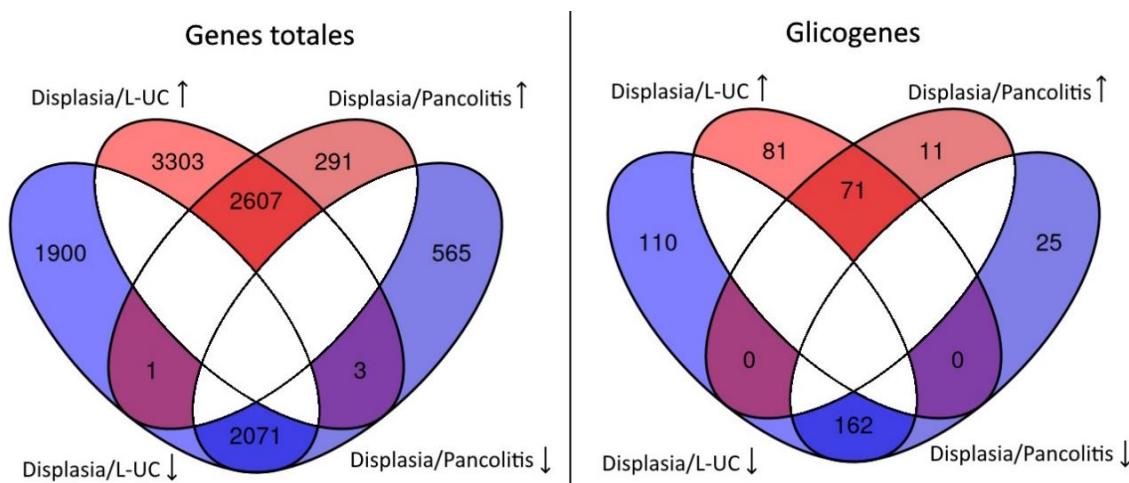


Figura 20. Diagramas de Venn indicando el número de genes significativamente desregulados ($p < 0.05$) entre displasia/CU-I y displasia/pancolitis. A la izquierda se indican los genes totales y a la derecha los glicogenes. En casos donde la flecha apunta hacia arriba, significa que los genes correspondientes están aumentados en displasia, y lo opuesto es cierto para la flecha hacia abajo.

Es notable que en un importante número de genes, al comparar displasia contra CU (independientemente de su clasificación en E2 o E3), los patrones de desregulación son opuestos a los observados para CU/tejido sano (**Sección 5.3.1.1, de Resultados**). Es decir, que aumentan su expresión en la CU respecto de biopsia de intestino sano, y se observa una disminución de CU hacia displasia, o viceversa. Principalmente, este fenómeno se observa en genes relacionados a la respuesta inmune que primero aumentan y luego disminuyen, como *SELL* (una lectina clave en la migración leucocitaria), *CHI3L1* (una lectina involucrada en la inflamación), y familias de genes como metaloproteasas (*MMP1*, *MMP3*, *MMP10*), quimiocinas (*CXCL1*, *CXCL3*, *CXCL6*, *CXCL8*, *CXCL9*, *CXCL11*), miembros de la familia *REG* (*REG1A*, *REG1B*) y defensinas (*DEFB45*, *DEFB44*). Cabe destacar que *DEFB1* constituye una excepción en la familia de las defensinas, ya que disminuye en la transición de control a CU y se incrementa en displasia. Esto se explica porque, mientras defensinas como *DEFB45* pueden ser reguladas por citoquinas inflamatorias, *DEFB1* no, manteniéndose constante mostró un patrón de regulación opuesto (baja en inflamación y sube en displasia). Otros genes que aumentan en CU izquierda y disminuyen en displasia son: *SLC6A14*, un transportador de

solutos y genes involucrados en la defensa del epitelio; *DUOX* y *DUOXA2*, que regulan la síntesis de peróxido de hidrógeno; *LCN2*, que inhibe el crecimiento bacteriano; *LAMP3*, glicoproteína lisosomal vinculada a la apoptosis (Tanaka *et al.*, 2022); y *TNIP3*, proteína vinculada a la enfermedad inflamatoria intestinal que regula la respuesta celular a lipopolisacáridos (Yang *et al.*, 2024). Por el contrario, genes que disminuyen su expresión en CU izquierda, pero aumentan en displasia se encuentran mayormente relacionados con el transporte de iones (ej. *SLC26A2*), el metabolismo (ej. *HMGCS2*) y la estructura de membranas y sus uniones, como *AQP8* y *CLDN8*, claudina componente de las uniones estrechas (Zhu *et al.*, 2019). También está aumentado el gen que codifica una proteína lisosomal asociada a la inflamación, catepsina Z (*CTSZ*) (Campden *et al.*, 2022) (**Fig. 21**).

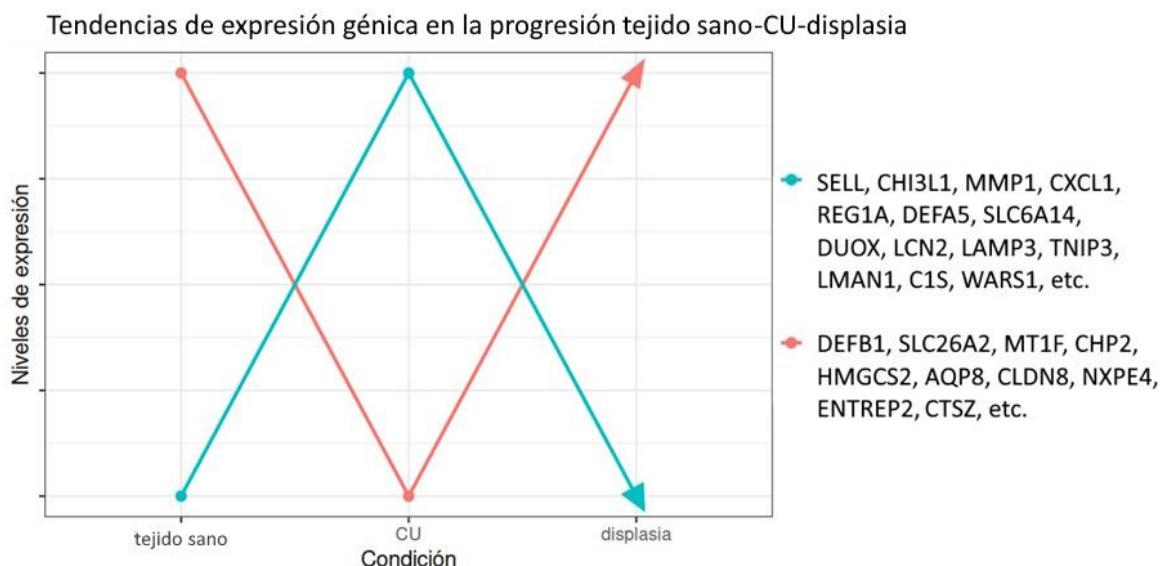


Figura 21. Esquema resumen en la variación de la expresión de dos grupos de genes en la comparación tejido sano-CU izquierda-displasia. A modo ilustrativo, se muestra la evolución de algunos genes que según los resultados del análisis de la presente investigación aumentan su expresión de tejido sano a colitis ulcerosa y luego disminuyen en displasia, o viceversa. El eje x representa el fenotipo o condición biológica y el eje y representa una aproximación de los niveles generales de expresión de los genes involucrados. No se contemplan las diferentes variaciones estrictas de expresión entre tejido sano y displasia, sino las tendencias generales de los grupos de genes desde el grupo control hacia CU y desde el grupo de CU hacia displasia, considerando la progresión observada en pacientes.

En cuanto al análisis de enriquecimiento funcional obtenido mediante el método GSEA, la gran mayoría de las vías se encuentran negativamente enriquecidas en displasia y suelen ser similares al comparar con ambos tipos de EII, sea CU izquierda o pancolitis (**ver Tabla XII**). Las vías enriquecidas se relacionan con la activación de la respuesta inmunitaria, incluyendo a

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

estímulos biológicos como bacterias y virus, la división celular, la regulación de la señalización apoptótica y la localización de proteínas en el núcleo.

TABLA XII. Términos más significativos del análisis de enriquecimiento funcional mediante el método GSEA para la comparación displasia respecto de CU izquierda o pancolitis. El p-valor corresponde al ajustado.

Displasia/CU-I			
Vía	Conjunto	NES	P-Valor
Fase M	Reactome	-2.82	6.25E-43
Señalización por interleucinas	Reactome	-2.75	6.25E-43
Metafase y anafase mitóticas	Reactome	-3.03	3.60E-40
Separación de cromátides hermanas	Reactome	-3.03	8.76E-38
Puntos de control del ciclo celular	Reactome	-2.90	8.76E-38
Respuesta inmune adaptativa	GO: BP	-2.54	4.69E-32
Degranulación de neutrófilos	Reactome	-2.50	4.97E-31
Regulación positiva de producción de citoquinas	GO: BP	-2.46	2.12E-26
Inmunidad mediada por leucocitos	GO: BP	-2.52	2.11E-25
Prometafase mitótica	Reactome	-2.76	3.12E-25
Fase S	Reactome	-2.82	3.31E-25
Fases mitóticas G2 M	Reactome	-2.76	4.91E-25
N-glicosilación de asparagina	Reactome	-2.55	4.67E-24
Fase mitótica G1 y transición G1 S	Reactome	-2.79	1.84E-23
Síntesis de ADN	Reactome	-2.85	1.88E-23
Resolución de cohesión de cromátides hermanas	Reactome	-2.83	1.76E-22
Displasia/Pancolitis			
Vía	Conjunto	NES	P-Valor
Señalización por interleucinas	Reactome	-2.82	1.67E-45
Fase M	Reactome	-2.67	8.50E-35
Puntos de control del ciclo celular	Reactome	-2.80	7.26E-34
Respuesta inmune adaptativa	GO: BP	-2.52	7.24E-32
Metafase y anafase mitóticas	Reactome	-2.85	1.21E-31
Degranulación de neutrófilos	Reactome	-2.46	8.58E-30
Separación de cromátides hermanas	Reactome	-2.89	5.58E-29
Regulación positiva de producción de citocinas	GO: BP	-2.50	1.14E-28
Inmunidad mediada por leucocitos	GO: BP	-2.54	1.89E-27
Adhesión célula-célula leucocitaria	GO: BP	-2.54	1.00E-25
Regulación de activación de linfocitos	GO: BP	-2.43	1.00E-25
Respuesta inmune adaptativa basada en la recombinación somática de receptores inmunes construidos de dominios de la superfamilia de las inmunoglobulinas	GO: BP	-2.59	3.93E-25
Migración de leucocitos	GO: BP	-2.49	1.21E-24
Vía de señalización mediada por citoquinas	GO: BP	-2.38	1.21E-24
Inmunidad mediada por linfocitos	GO: BP	-2.57	1.76E-24
Activación de células T	GO: BP	-2.29	7.23E-23

En relación específica a la glicobiología, se observan negativamente enriquecidas en displasia vías relacionadas al transporte mediado por vesículas, a la glicosilación, particularmente a la N-glicosilación, y al metabolismo de glicoproteínas. En particular, todas estas desregulaciones tienen alta significancia en la comparación displasia vs. CU izquierda

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

(Fig. 22), implicando que las vías glicobiológicas, más allá de la desregulación de genes específicos, se ven afectadas consistentemente en la transición tejido sano → colitis ulcerosa E2 → E3 → displasia.

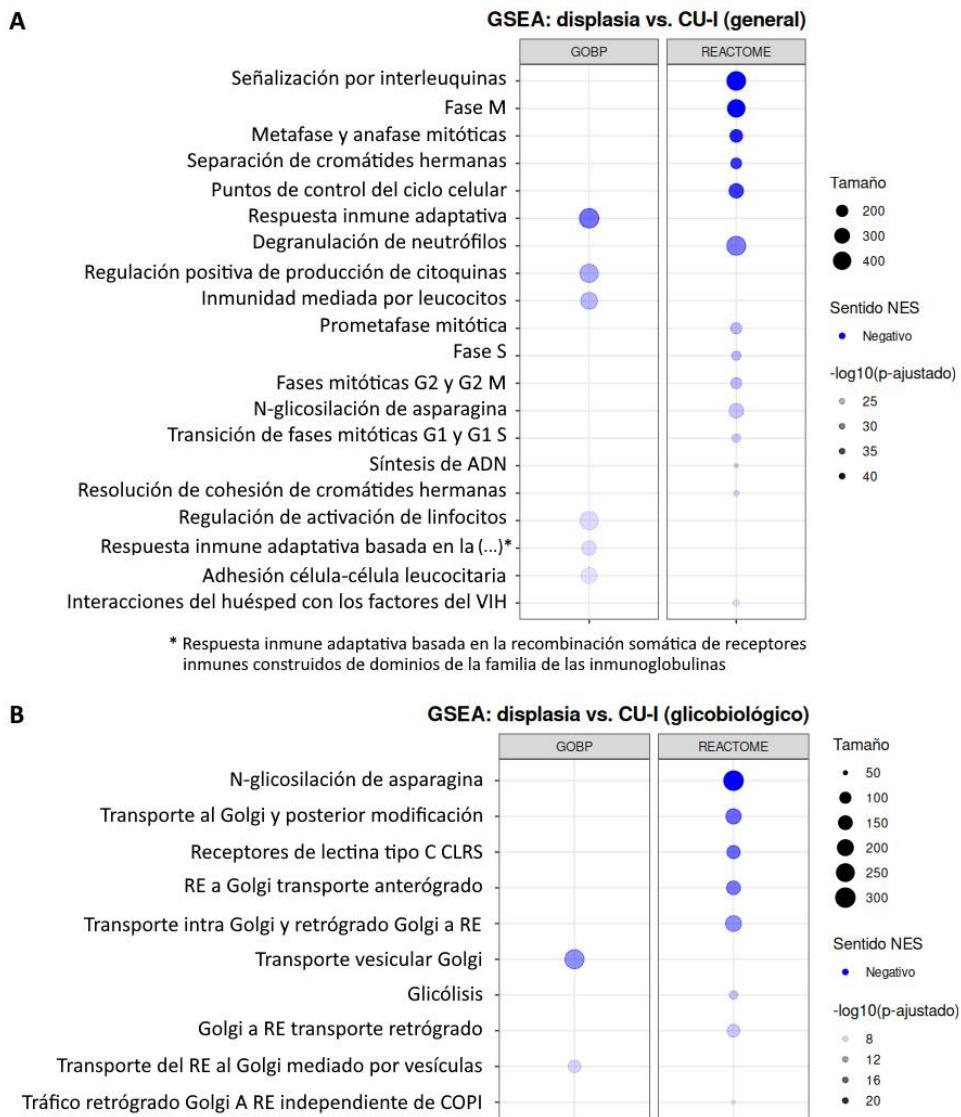


Figura 22. Análisis de enriquecimiento funcional en la comparación displasia/CU-I. El *bubble plot* del panel superior (**A**) muestra los términos *GO: BP* generales más significativos obtenidos mediante GSEA para la comparación displasia vs. CU-I, y el inferior (**B**) los términos *GO: BP* más significativos particularmente relacionados con la glicobiología para la misma comparación. En las filas se muestran los *pathways* compuestos por más de 5 y menos de 500 genes que mostraron las diferencias más estadísticamente significativas ($p < 0.05$). El color del círculo, siempre azul, denota que los principales *pathways* se encontraron inhibidos en el grupo de displasia. La intensidad del color muestra el valor del *p*-valor ajustado transformado en logaritmo en base 10, y el tamaño del círculo denota la cantidad de genes incluido en cada *pathway*.

5.3.3. Análisis de biopsias de pacientes con cáncer colorrectal asociado a colitis y biopsias de pacientes con colitis ulcerosa

Para explorar los cambios transcriptómicos asociados con el desarrollo tumoral a partir de CU izquierda (CU-I), se utilizaron dos cohortes complementarias: la cohorte GSE3629, que incluye muestras de CU + CCRAC y pancolitis, y la cohorte GSE47908, que contiene muestras de pancolitis y CU izquierda. Con este fin, aprovechamos el concepto de carga inflamatoria acumulada (CIB, *Cumulative Inflammatory Burden*) como factor impulsor de la tumorigénesis: el efecto acumulativo de las agresiones inflamatorias repetidas aumenta significativamente el riesgo de desarrollar neoplasia en CU (Yalchin *et al.*, 2021). Debido a que la CU comienza en el recto y se extiende hacia todo el colon de forma continua (Lynch y Hsu, 2023), la mucosa colónica de pacientes con pancolitis (E3) es sometida en promedio a más ciclos inflamatorios que la de pacientes con colitis ulcerosa izquierda (E2). En este sentido, el análisis de expresión diferencial entre pancolitis y CU-I nos permitió analizar los cambios moleculares asociados con la extensión de la enfermedad, y la comparación entre CU+CCRAC y pancolitis, las posibles alteraciones propias de la presencia de tumor en un contexto de alta carga inflamatoria.

En este contexto, se definen cuatro conjuntos de genes desregulados:

1. Genes sobreexpresados en CU+CCRAC respecto a pancolitis
2. Genes subexpresados en CU+CCRAC respecto a pancolitis
3. Genes sobreexpresados en pancolitis respecto a CU izquierda
4. Genes subexpresados en pancolitis respecto a CU izquierda

Las intersecciones entre los conjuntos con un mismo patrón de regulación (es decir, sobreexpresión o subexpresión) en ambas comparaciones, nos indican genes desregulados por la presencia del tumor independientemente del tipo de CU (**Fig. 23**). Estos genes son relevantes porque podrían estar definiendo una firma de desregulación génica que aparece tempranamente y que se asocia a la presencia de tumor. Para estas comparaciones, se encontraron 6853 sobreexpresados, siendo 201 de ellos, glicogenes; y 4568 subexpresados, de los cuales 270 fueron glicogenes.

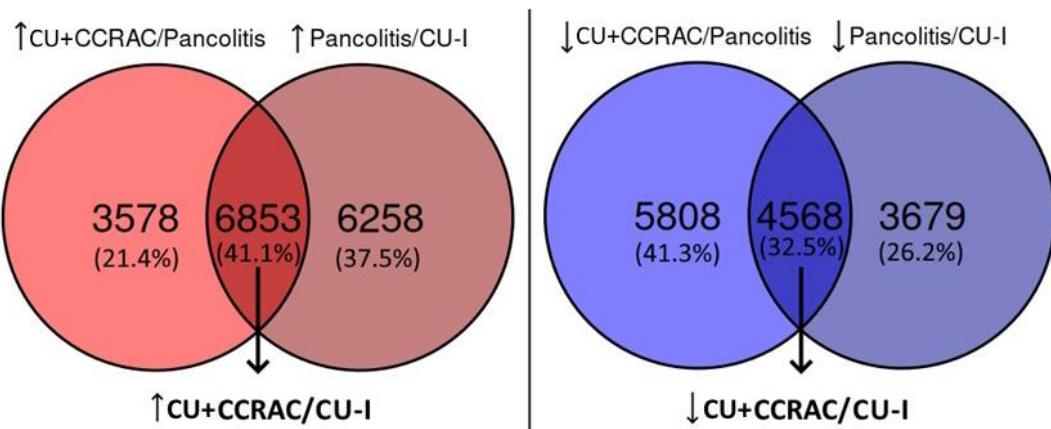


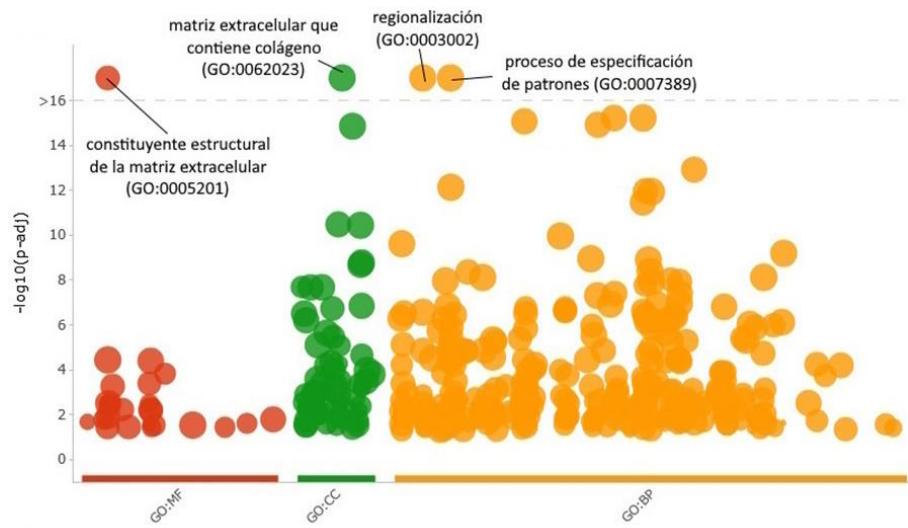
Figura 23. Diagramas de Venn indicando cantidad de genes desregulados entre pacientes con CU+CCRAC y pancolitis o pancolitis y CU-I, con sus intersecciones. A la izquierda se indican los genes aumentados en ambas comparaciones, en rojo, y a la derecha los disminuidos, en azul. Las intersecciones entre los conjuntos con un mismo patrón de regulación (es decir, sobreexpresión o subexpresión) en ambas comparaciones, corresponden a los genes diferencialmente expresados entre CU+CCRAC y CU-I.

El análisis de enriquecimiento funcional de estos genes en común se realizó mediante el método de sobrerrepresentación funcional para cada grupo. Los genes aumentados en CU+CCRAC en comparación con CU-I incluyeron a *DEFA5*, defensina que presentaba aumento en CU respecto de controles y disminución en displasia vs pancolitis, y a dos galectinas de particular relevancia para nuestro laboratorio, *LGALS4* y *LGALS12* (Tesis de doctorado de Mora Massaro y de Sebastián Maller, respectivamente) (Maller, 2019; Maller *et al.*, 2020; Massaro, 2025). Si bien *LGALS4* ya había aparecido previamente entre nuestros resultados, aumentada en displasia vs colitis (independientemente de la extensión) y disminuída entre colitis y tejido sano, *LGALS12* no. El análisis funcional resultó en 367 términos activados. Los mismos están principalmente asociados a la organización y composición de la matriz extracelular, reactivación de rutas embrionarias y el desarrollo, unión entre células y de potencial de membrana. Los genes disminuidos en CU+CCRAC frente a CU-I —que incluyen a *ST3GAL1*, aumentada entre CU y tejido sano— resultaron en un total de 739 términos GO enriquecidos negativamente, principalmente relacionados a la respuesta inmunitaria, pero también incluyendo localización en la región cromosómica, y segregación de cromátides hermanas (ver **Tabla XIII; Fig. 24**).

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

A

Sobrerrepresentación funcional de genes aumentados en CU+CCRAC vs CU-Izquierda



B

Sobrerrepresentación funcional de genes disminuidos en CU+CCRAC vs CU-Izquierda

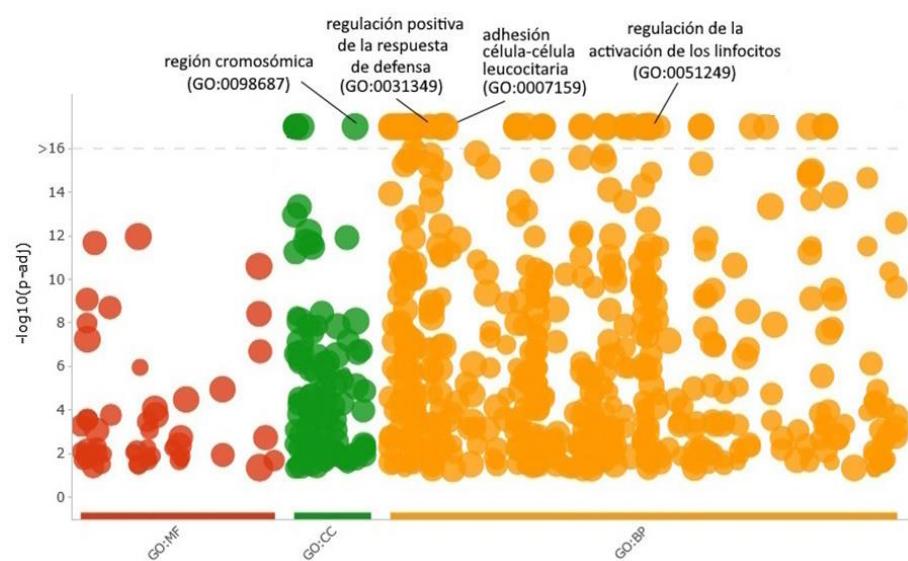


Figura 24. Resultado de análisis de sobrerrepresentación en CU+CCRAC/CU-Izquierda. Los gráficos de burbujas representan visualmente los resultados del análisis de enriquecimiento funcional, mostrando la significancia de los términos enriquecidos en el eje y como el $-\log_{10}(p\text{-valor ajustado})$, por lo cual los valores más significativos se encuentran más arriba, proporcionalmente, hasta cruzar un umbral de significancia muy elevada (línea punteada gris). Cada punto representa un *pathway*, y el tamaño de la burbuja representa el número de genes incluidos en el mismo (sólo se contemplan los de tamaño menor o igual a 500). El color de la burbuja representa si el *pathway* pertenece al conjunto GO: MF (en rojo), GO: CC (en verde) o GO: BP (en amarillo). **A)** Representación de las vías sobrerepresentadas en los genes aumentados en CU+CCRAC/CU-I. **B)** Representación de las vías sobrerepresentadas en los genes disminuidos en CU+CCRAC/CU-I.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

TABLA XIII. Términos aumentados y disminuidos en el análisis de sobrerepresentación funcional de genes desregulados entre CU+CCRAC/CU-I. El p-valor corresponde al ajustado.

Términos aumentados en CU+CCRAC/CU-I						
ID	Fuente	Término	P-Valor	Precisión	Recall	
GO:0062023	GO:CC	Matriz celular que contiene colágeno	3.50E-23	0.038	0.468	
GO:0007389	GO:BP	Proceso de especificación de patrones	1.45E-17	0.041	0.429	
GO:0005201	GO:MF	Constituyente estructural de la matriz extracelular	2.48E-17	0.019	0.593	
GO:0003002	GO:BP	Regionalización	2.55E-17	0.038	0.438	
GO:0048568	GO:BP	Desarrollo de órganos embrionarios	6.12E-16	0.039	0.423	
GO:0045229	GO:BP	Organización de la estructura encapsuladora externa	6.16E-16	0.030	0.462	
GO:0030198	GO:BP	Organización de la matriz extracelular	8.60E-16	0.030	0.462	
GO:0043062	GO:BP	Organización de la estructura extracelular	1.22E-15	0.030	0.460	
GO:0097060	GO:CC	Membrana sináptica	1.41E-15	0.033	0.433	
GO:0061448	GO:BP	Desarrollo de tejido conectivo	1.22E-13	0.027	0.459	
GO:0007409	GO:BP	Axonogénesis	7.42E-13	0.038	0.405	
GO:0048705	GO:BP	Morfogénesis del sistema esquelético	1.10E-12	0.023	0.479	
GO:0050808	GO:BP	Organización sináptica	1.18E-12	0.039	0.400	
GO:0048562	GO:BP	Morfogénesis de órganos embrionarios	3.51E-12	0.027	0.443	
GO:0045211	GO:CC	Membrana post-sináptica	3.35E-11	0.023	0.439	
GO:0098978	GO:CC	Sinapsis glutamatérgica	3.65E-11	0.032	0.398	
GO:0034329	GO:BP	Ensamblado de unión celular	1.11E-10	0.036	0.394	
GO:0001654	GO:BP	Desarrollo del ojo	2.44E-10	0.033	0.401	
GO:0150063	GO:BP	Desarrollo del sistema visual	6.51E-10	0.033	0.397	
GO:0042391	GO:BP	Regulación del potencial de membrana	1.14E-09	0.034	0.390	
Términos inhibidos en CU+CCRAC/CU-I						
ID	Fuente	Término	P-Valor	Precisión	Recall	
GO:0098687	GO:CC	Región cromosómica	8.09E-39	0.048	0.469	
GO:0051249	GO:BP	Regulación de la activación de los linfocitos	1.69E-37	0.057	0.439	
GO:0002757	GO:BP	Vía de señalización activadora de la respuesta inmunitaria	1.84E-37	0.055	0.444	
GO:0030098	GO:BP	Diferenciación de linfocitos	1.04E-36	0.052	0.454	
GO:0007059	GO:BP	Segregación de cromátides hermanas	1.50E-34	0.050	0.450	
GO:0042113	GO:BP	Activación de células B	1.43E-31	0.037	0.504	
GO:0051251	GO:BP	Regulación positiva de la activación de los linfocitos	4.82E-30	0.040	0.472	
GO:0002768	GO:BP	Vía de señalización del receptor de superficie celular que regula la respuesta inmunitaria	5.57E-30	0.041	0.467	
GO:0002696	GO:BP	Regulación positiva de la activación de leucocitos	3.97E-29	0.042	0.454	
GO:0031349	GO:BP	Regulación positiva de la respuesta de defensa	9.32E-29	0.052	0.409	
GO:0002429	GO:BP	Vía de señalización del receptor de superficie celular activador de la respuesta inmunitaria	1.46E-28	0.038	0.474	
GO:0050867	GO:BP	Regulación positiva de la activación celular	1.75E-28	0.043	0.444	
GO:0000819	GO:BP	Segregación de cromátides hermanas	1.82E-28	0.032	0.522	
GO:0045088	GO:BP	Regulación de la respuesta inmune innata	1.82E-28	0.048	0.423	
GO:0007159	GO:BP	Adhesión célula-célula leucocitaria	1.10E-27	0.045	0.428	
GO:0030217	GO:BP	Diferenciación de células T	2.03E-27	0.038	0.465	
GO:0033044	GO:BP	Regulación de la organización cromosómica	2.56E-27	0.032	0.511	
GO:0002366	GO:BP	Activación de leucocitos implicada en la respuesta inmune	6.56E-27	0.037	0.466	
GO:0002697	GO:BP	Regulación del proceso efector inmunitario	1.93E-26	0.043	0.430	
GO:0070661	GO:BP	Proliferación de leucocitos	2.32E-26	0.041	0.442	

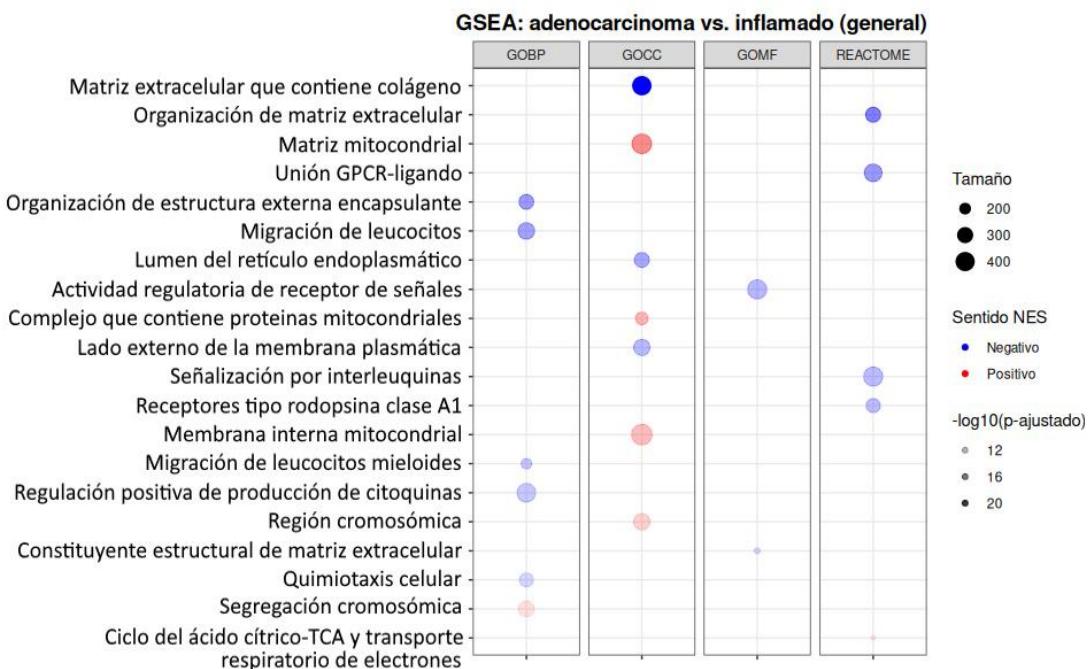
5.3.4. Estudio de desregulaciones genéticas relevantes en las patologías humanas con datos transcriptómicos de modelos murinos

Para observar si los genes previamente descriptos como desregulados tempranamente en CU (**Sección 5.3.3, de Resultados**) y que correlacionan con la presencia de tumor en pacientes se reproducen en modelos murinos, se analizaron los datos disponibles públicamente en el conjunto de datos GSE31106 que corresponde al modelo experimental de cáncer colorrectal asociado a colitis (AOM-DSS, **Sección 4.1.1, de Materiales y Métodos**) (Tang *et al.*, 2012).

El análisis de enriquecimiento funcional mediante el método GSEA en muestras de adenocarcinoma comparado con tejido inflamado (semana 20 vs semana 2) reveló diferencias significativas en procesos biológicos generales y glicobiológicos. Entre los procesos enriquecidos generales (**Fig. 25 A**), se observó un enriquecimiento negativo de vías relacionadas con la migración y activación de leucocitos, producción de citocinas, y quimiotaxis celular, en adenocarcinoma. En contraste, procesos como la segregación cromosómica y la organización de la matriz extracelular mostraron enriquecimiento positivo. En cuanto a los procesos glicobiológicos (**Fig. 25 B**), se evidenció un enriquecimiento negativo significativo de rutas asociadas al metabolismo y biosíntesis de mucopolisacáridos y condroitín sulfato, componentes de la matriz extracelular.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

A



B

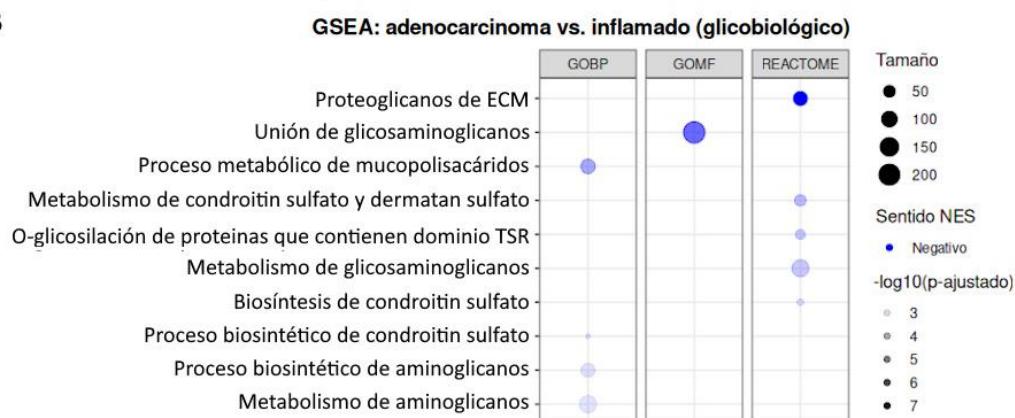


Figura 25. Análisis de enriquecimiento funcional en el modelo murino de AOM-DSS comparando adenocarcinoma (semana 20)/tejido inflamado (semana 2), con términos GO: BP resultantes del método GSEA. El bubble plot muestra los resultados del análisis de GSEA. En las filas se muestran los pathways compuestos por más de 5 y menos de 500 genes que mostraron diferencias más estadísticamente significativas ($p < 0.05$). El color del círculo denota si el pathway se encontró activado (rojo) o disminuido (azul) en el grupo de adenocarcinoma, la intensidad del color muestra el valor del p-valor ajustado transformado en logaritmo en base 10, y el tamaño del círculo denota la cantidad de genes incluido en cada pathway. Las diferentes columnas dividen a las vías según su conjunto de datos de origen: GO: BP, GO: CC, GO: MF, o Reactome.

Hay 1240 genes significativos en el modelo murino que covarián con los genes desregulados en la comparación CU+CCRAC/CU-I obtenidos en la Sección 5.2.3 de Resultados, 639 de los cuales están sobreexpresados en adenocarcinoma contra tejido inflamado y 601 subexpresados. Un total de 79 de estos son glicogenes (Anexo 8.1), de los

cuales 44 están subexpresados y 35 sobreexpresados, y todos tienen un p-valor ajustado < 0.05 ; a partir de ahora a este grupo de genes lo llamaremos “firma glicobiológica extendida” (**Anexo 8.3**), son los datos cargados como ejemplo para el usuario en la aplicación interactiva de *Shiny* (**Sección 5.2, de Resultados**).

A continuación, estos genes glicobiológicos son filtrados (p-valor ajustado < 0.02 , $|\log_{2}FC| > 2$) para obtener los más representativos, que estén compartidos entre las patologías humanas y modelo experimental de AOM-DSS (**Fig. 26**).

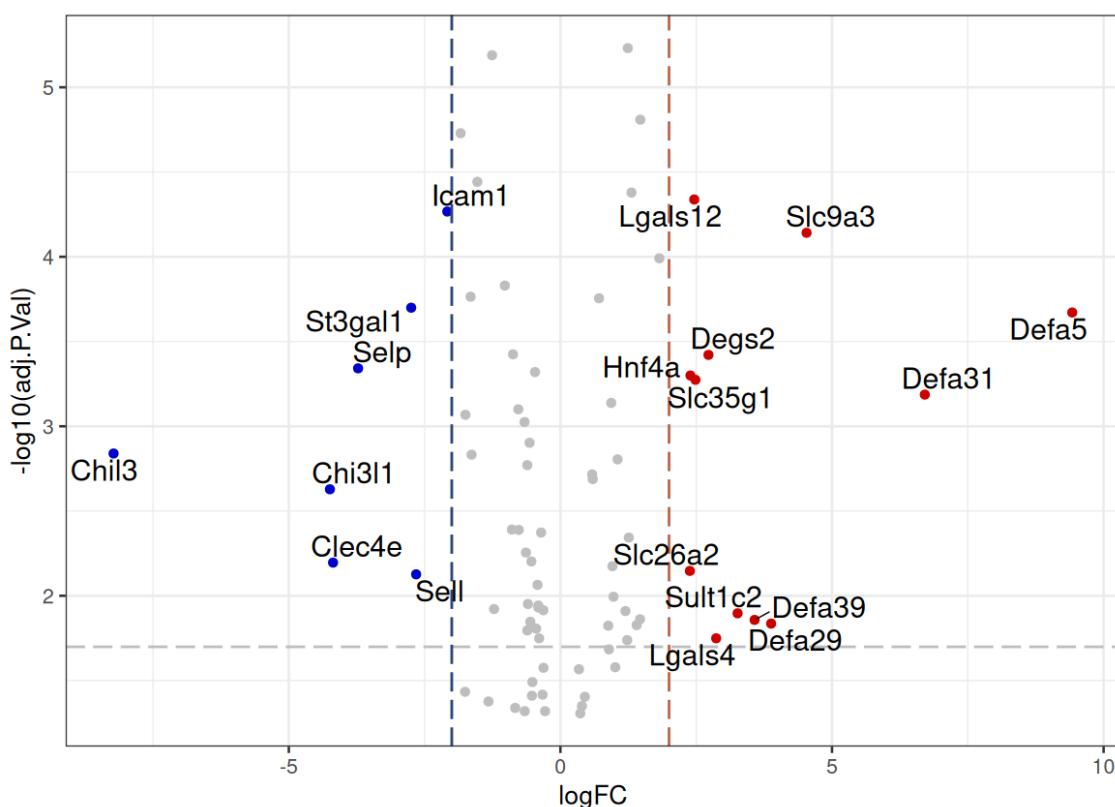


Figura 26. *Volcano plot* de los genes glicobiológicos comunes a patologías humanas y al modelo de AOM-DSS en la comparación adenocarcinoma/tejido inflamado. El eje x denota el $\log_{2}FC$ de la comparación y las líneas punteadas azul y roja están ubicadas en los valores -2 y 2. El eje y corresponde a la transformación logarítmica en base 10 del p-valor ajustado y la línea punteada gris denota el punto de corte de significancia estadística ($p < 0.02$). Los genes diferencialmente sobreexpresados con un $\log_{2}FC$ mayor a 2 se marcan como puntos rojos con sus nombres, y los subexpresados con un $\log_{2}FC$ menor a -2, se indican en azul.

Finalmente, teniendo en cuenta este último filtro de significancia, se seleccionan en el modelo experimental de adenocarcinoma respecto de tejido inflamado, aquellos genes que conformarán la firma glicobiológica final (o reducida), basándonos en su relevancia biológica

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

y en nuestros análisis en pacientes. Esta firma incluye 10 genes, los 4 aumentados son: una defensina (*Defa5*), 2 galectinas (*Lgals4* y *Lgals12*), y un transportador de sulfatos (*Slc26a2*). En cambio, los 6 genes disminuidos son: tres moléculas de adhesión (las selectinas *Sell* y *Selp*, e *Icam1*), una sialiltransferasa (*St3gal1*), una quitinasa (*Chil3*) y una pseudoquitinasa (*Chi3l1*). (ver Tabla XIV).

TABLA XIV. Firma glicobiológica para la transición de inflamación intestinal a neoplasia. En rosa se marcan las celdas de los genes que están aumentados en el modelo de adenocarcinoma en comparación al de CU y, en azul, los que están disminuidos.

Ratón	Ortólogo humano	Nombre del gen	Sentido
<i>Defa5</i>	DEFA5	Defensina 5	↑
<i>Lgals4</i>	LGALS4	Galectina 4	↑
<i>Lgals12</i>	LGALS12	Galectina 12	↑
<i>Slc26a2</i>	SLC26A2	Miembro 2 de la familia de portadores de solutos 26	↑
<i>Icam1</i>	ICAM1	Molécula de adhesión intercelular 2	↓
<i>Sell</i>	SELL	Selectina L	↓
<i>Selp</i>	SELP	Selectina P	↓
<i>St3gal1</i>	ST3GAL1	ST3 Beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 1	↓
<i>Chi3l1</i>	CHI3L1	Proteína 1 similar a la quitinasa 3	↓
<i>Chil3</i>	CHIA	Quitinasa ácida	↓

5.4. Validación de resultados mediante RT-qPCR

Para validar los resultados obtenidos *in silico* se utilizaron muestras de RNA provenientes de intestino de ratones hembra control, sometidas a colitis aguda (modelo inflamatorio, DSS) o sometidas cáncer colorrectal asociado a colitis (AOM-DSS). El detalle de los grupos experimentales se encuentra en **Materiales y Métodos, Sección 4.2.1**. Los genes elegidos para la validación *in vivo* fueron 4: *Defa5*, *St3gal1*, *Lgals4*, y *Lgals12*.

Tras realizar la transcripción reversa y la amplificación según los detalles en materiales y métodos (**Sección 4.2.2**, de **Materiales y Métodos**), se obtuvieron valores de expresión promedio normalizadas para cada grupo biológico según cada gen diana (**Fig. 27**). Los resultados detallados de la amplificación se incluyen en el **Anexo 8.4**.

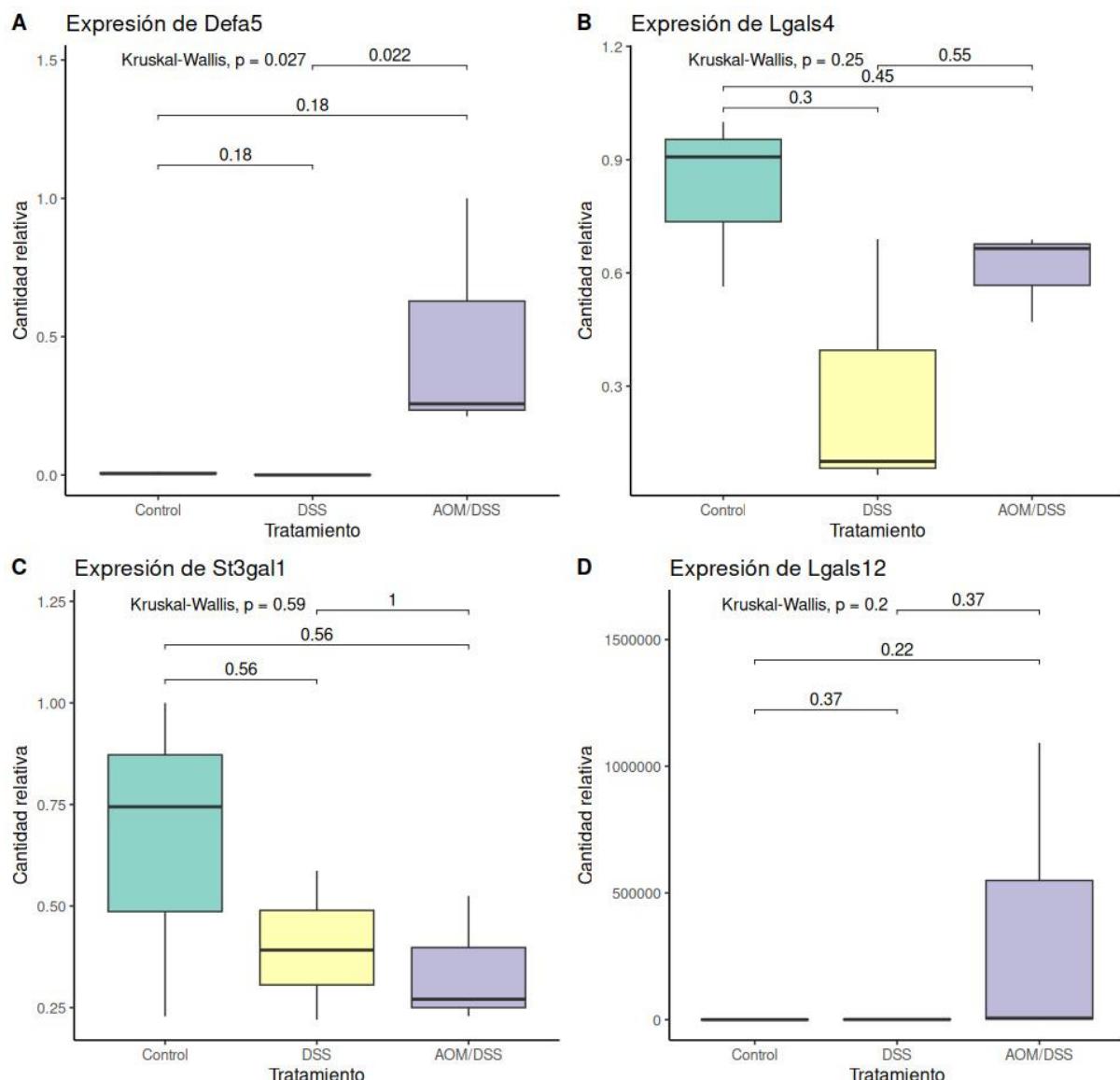


Figura 27. Resultados de expresión de *Defa5* (A), *Lgals4* (B), *St3gal1* (C) y *Lgals12* (D) en la RT-qPCR. Box plots representando la cantidad relativa de expresión normalizada promedio de cada gen (eje y) para cada grupo biológico (eje x). La mediana está representada por una raya horizontal atravesando cada caja, los valores extremos se representan con la línea vertical que atraviesa cada caja, el borde superior de la caja corresponde al tercer cuartil del conjunto de los datos ordenados y el inferior al primero. Para cada target, se reportan los p-valores ajustados resultantes de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, donde el único resultado significativo es en *Defa5* ($p = 0.027$). Para cada comparación de a pares entre tratamientos, se reportan los p-valores ajustados resultantes de la prueba post-hoc de Dunn, donde el único resultado significativo es entre DSS y AOM-DSS para *Defa5* ($p = 0.02$).

Los resultados indican que la expresión de *Defa5* aumenta significativamente en AOM-DSS con respecto a DSS, en concordancia con lo anticipado por el análisis realizado en bases de datos públicas del modelo de AOM-DSS (**Sección 5.3.4, de Resultados**).

Por otro lado, para la expresión de *Lgals4*, *St3gall* y *Lgals12*, se obtuvieron resultados no concluyentes por diferentes dificultades técnicas: en el caso de *St3gall*, hubo una amplificación inespecífica. Para *Lgals12*, se obtuvieron valores fuera de escala, con una eficiencia de valor negativo (-100) reportada por el software analítico, indicando que no se expresó en las muestras, y un posible artificio técnico en consecuencia. Finalmente, en el caso de *Lgals4* creemos que el resultado no presenta significancia, pero con un aumento de n la diferencia entre tejido sano e inflamado podría ser significativa, ya que otros resultados del laboratorio obtenidos fuera del marco de esta Tesis muestran desregulaciones en el mismo sentido en DSS.

6. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

6.1. Desarrollo de una aplicación online y paquete de *R* para el análisis de datos transcriptómicos

En primer lugar, se decidió establecer una herramienta para el análisis y reporte de expresión diferencial de datos transcriptómicos, que se ve reflejado una aplicación online de visualización de resultados de expresión diferencial, y un paquete de *R* para facilitar el análisis transcriptómico. Estas herramientas desarrolladas combinan funcionalidades de software *open source* de interés científico, como los paquetes de análisis transcriptómico disponibles en Bioconductor (Huber *et al.*, 2015), como de plataformas comerciales, como *Transcriptome Analysis Console* (TAC) de *Thermo Fisher Scientific* (*Thermo Fisher Scientific*, 2020). TAC es una herramienta gráfica que permite analizar datos de expresión génica provenientes de microarrays, ofreciendo funciones como control de calidad, normalización, detección de genes diferencialmente expresados, análisis de *splicing* alternativo, y análisis de anotaciones biológicas y visualización interactiva de resultados. Además, para los análisis estadísticos emplea el paquete *limma*, el mismo que utilicé en mis investigaciones. Otras herramientas similares son *Omics Playground*, para la exploración de datos de proteómica y transcriptómica sin necesidad de saber programar (Akhmedov *et al.*, 2020), y *GIANT*, para datos de transcriptómica (Vandel *et al.*, 2020).

Los mismos permiten el acceso a estos análisis a usuarios, sin necesidad de conocimientos de programación elevados, proveyendo de herramientas de uso libre para el laboratorio y la comunidad en general. Además, el establecimiento de estas herramientas abre las puertas a futuros desarrollos con aplicaciones más amplias que mejoren la comunicación y el análisis de resultados de análisis de expresión diferencial, para microarreglos y RNA-seq, inclusive para análisis de muestras de célula única (*single-cell sequencing*). Además, las herramientas no son restrictivas para su uso en la glicobiología, ni para especies específicas como humano o ratón, sino que son adaptables a cualquier estudio de expresión diferencial.

6.2. Inflamación y tejido sano: diferencias glicobiológicas

El análisis del transcriptoma *bulk* de biospsias de pacientes con CU activa respecto a aquellas obtenidas de sujetos sin EII realizado en esta Tesis continuó la línea de trabajo iniciada con la Tesis de Román Lanzilotta (2022), y sirvió para validar las desregulaciones observadas en una segunda cohorte. Mediante este estudio, pudimos describir una lista de 31 genes asociados a glicosilación de manera directa o indirecta que, consistente e independientemente de la variabilidad inter-cohorte (asociada a factores genéticos, dietarios, de tratamiento, entre otros) se desregulan en colitis ulcerosa activa. El aumento de la respuesta inflamatoria se ve evidenciado en la sobreexpresión de moléculas de adhesión que participan en la migración de leucocitos, como la molécula de 1 de adhesión celular (*VCAM1*), y selectinas (*SELL*, *SELP*, *SELE*) (Smith y Bertozzi, 2021b; 2021a; Singh *et al.*, 2023). También se observa en la sobreexpresión de *CHI3L1*, una lectina involucrada en procesos inflamatorios (Chen *et al.*, 2024), sobreexpresión de miembros de la familia de las proteínas regulatorias (*REG4*, *REG3A*, *REG1A*, *REG1B*), y de defensina 5 (*DEF45*), que actúa como péptido antimicrobiano (Sabit *et al.*, 2024). Aunque en EII se observa un aumento en la expresión de metaloproteasas que degradan colágeno, su actividad se ve contrarrestrada por la sobreexpresión de inhibidores de metaloproteasas (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*, TIMPs) (De Souza y Fiocchi, 2016). Esta desregulación se refleja en nuestros resultados, donde tanto metaloproteasas como *MMP9* como *TIMP1* están significativamente sobreexpresados en CU en comparación con el tejido sano.

Además, se observan desregulaciones de la glicosilación ante la inflamación crónica, como indica la disminución de *B4GALNT2*, que codifica para β -(1,4)-N-acetylgalactosaminiltransferasa 2, implicada en la biosíntesis del antígeno Sd^a, que se expresa principalmente en la mucosa colónica saludable (Groux-Degroote *et al.*, 2021). Otro gen robustamente subexpresado en CU es *SLC26A2*, lo que podría asociarse a la reducción de la sulfatación de mucinas intestinales, alterando la capacidad protectora de la barrera intestinal (Ohana *et al.*, 2012). En un estudio reciente, *SLC26A2* mostró una correlación negativa con la vía de señalización de IL-17 y una asociación positiva con las uniones estrechas, por lo que su disminución es consistente con una infiltración anormal de células inmunitarias y lesiones inflamatorias durante la patogénesis de la CU (Qian *et al.*, 2025). Otro gen aumentado es

ST3GAL1, que codifica para una $\alpha(2,3)$ -sialiltransferasa, y cuya desregulación plantea una posible alteración en el sialoma (Fan *et al.*, 2025).

6.3. Estado de remisión

En segunda instancia, decidimos estudiar el transcriptoma *bulk* de biopsias de pacientes con colitis ulcerosa (CU) quiescente respecto de CU activa y también, respecto de tejido sano, demostrando que molecular y glicobiológicamente, el tejido en remisión no es equivalente al tejido sano. En esta patología inflamatoria, que se desarrolla con un patrón ordenado desde el recto hacia el resto del colon, el tejido intestinal en estado quiescente o inactivo presenta alteraciones funcionales persistentes resultantes de los ciclos de inflamación que reflejan: a) un daño crónico y b) una regeneración incompleta. En este sentido, ya se han descripto cambios permanentes en el epitelio, que incluyen desregulación en la expresión de genes que afectan sus funciones secretoras (por ejemplo, en células caliciformes, lo que resulta en una secreción anormal de mucinas y un moco protector defectuoso), antimicrobianas y de regeneración y cicatrización (Planell *et al.*, 2013). Además, aún ante la ausencia de signos de inflamación activa a nivel endoscópico/histológico, en CU quiescente se observa una respuesta inflamatoria aumentada similar a las observadas en CU activa, pero generalmente con menores veces de cambio y significancia, reflejando que el tejido intestinal en CU quiescente exhibe una remodelación crónica, disfunción epitelial y una respuesta inmune alterada, con persistencia de indicadores moleculares del proceso inflamatorio y de respuesta ante organismos patogénicos. En este sentido, al analizar el infiltrado inmune en CU quiescente se demostró que monocitos, células T y B se encuentran disminuidos respecto de la inflamación activa, pero la fracción mieloide (macrófagos, eosinófilos) se mantuvo invariable (Fenton *et al.*, 2021) por lo que si bien los signos de inflamación persisten, no son de la misma naturaleza que en inflamación activa. En este sentido, en nuestros análisis en muestras de CUq, se destaca la sobreexpresión de *CCL11*, una quimiocina reclutadora de eosinófilos (Polosukhina *et al.*, 2021). La activación de esta señalización ya fue reportada en la CU en remisión, junto con la sobreexpresión de genes relacionados, como *CCL22* (Fenton *et al.*, 2021).

Nuestros resultados también son avalados por un estudio donde se destaca la sobreexpresión de la olfactomedina 4 (*OLFM4*) (Fenton *et al.*, 2021). *OLFM4* modula

positivamente a IL-22, una citocina crucial para la reparación epitelial y la defensa en el intestino (Xing *et al.*, 2024), y a su vez, ha sido caracterizada como marcador de una subpoblación de células madre que tienen capacidad de autorrenovación y son esenciales para la reparación del epitelio intestinal, por lo que su sobreexpresión en CU quiescente podría estar asociada a circuitos de regeneración epitelial.

Todos estos procesos se reflejan en el análisis de enriquecimiento funcional (**Sección 5.3.1, de Resultados**), donde incluso en la quiescencia, se observa un aumento en la actividad proteolítica, proceso que puede ocurrir en respuesta a EII y empeorar su patogénesis (Hou *et al.*, 2024). También se ve una activación de vías relacionadas con la respuesta inmune, como la degranulación de neutrófilos, y la actividad presentadora de antígenos por MHC de clase I, coincidiendo con la respuesta inmune descripta previamente. Haciendo foco en la glicobiología, nos parece importante que en CU quiescente están enriquecidas vías de transporte vesicular asociado al aparato de Golgi y de N-glicosilación, sugiriendo alteraciones en la producción de glicoproteínas, lo que seguramente merecerá un estudio posterior y más detallado fuera de esta Tesis.

Interesantemente, *REG4*, desregulada en CU activa, es también uno de los genes más significativamente sobreexpresados en CUq con respecto al tejido de mucosa saludable. El aumento de la familia de las REGs, con un dominio tipo lectina-C, ha sido ampliamente reportada en EII donde tienen efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, y participan en recomposición tisular, ayudando a mantener la integridad de la mucosa (Sun *et al.*, 2021). La regeneración del tejido colónico en la remisión es esencial para mejorar el pronóstico a largo plazo de la colitis ulcerosa (Bjerrum *et al.*, 2022), lo que le otorga gran significancia a la actividad de *REG4*. Sin embargo, debido a sus efectos proliferativos, las proteínas de la familia de las REGs podrían tener un rol pro-tumoral, ya que se sobreexpresan en cáncer colorrectal y líneas celulares de cáncer colorrectal (Takasawa *et al.*, 2018).

En síntesis, y considerando que las muestras analizadas en esta Tesis corresponden a pacientes en remisión histológica y sin inflamación activa (Pekow *et al.*, 2013), la mucosa en CU quiescente ulcerosa quiescente presenta una condición particular, con características separadas tanto de pacientes con CU activa como de pacientes sanos.

6.4. Extensión de la inflamación y displasia: mecanismos moleculares

La extensión de la colitis ulcerosa es un factor clave en la elección del tratamiento y el pronóstico de la evolución clínica a largo plazo, incluyendo el riesgo de desarrollar displasia de alto grado y cáncer colorrectal (Roda *et al.*, 2017). Dado que la CU es una patología que inicia desde el recto y evoluciona y avanza hacia todo el colon de forma continua, la extensión y el tiempo de evolución son correlativos, algo que no necesariamente sucede en la enfermedad de Crohn, donde la inflamación está caracterizada por zonas inflamadas que no siguen un patrón entre ciclos inflamatorios (Kaz y Venu, 2025). Entre los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer colorrectal asociado a colitis (CCRAC), se encuentran la colitis extensa y una larga duración de la enfermedad; esto podría reflejar el impacto acumulativo de la inflamación crónica, que, asociada a la mutagénesis, a los ciclos de remisión-recaída, y a la regeneración epitelial tras las lesiones, puede ejercer una presión selectiva que acelere la carcinogénesis (Porter *et al.*, 2021). En concordancia con toda esta información, nuestros resultados indican que el tejido de pacientes con pancolitis, al estar expuesto a un mayor número de ciclos inflamatorios, tiene un perfil transcriptómico más similar al de displasia, lo que indica una pre-malignización mayor, en comparación con la colitis ulcerosa izquierda.

La displasia es una proliferación celular neoplásica no invasiva, es decir que está limitada por la membrana basal del epitelio, y puede aparecer antes de o acompañar a una neoplasia invasiva. A pesar de muchas veces llamarla una “lesión premaligna”, y que indique un riesgo elevado de desarrollar cáncer, no hay evidencia definitiva de que la displasia siempre sea la lesión precursora al tumor: la frecuencia con la que se presentan juntas podría reflejar simplemente la predisposición de un individuo a desarrollar neoplasia, por motivos genéticos y ambientales (Salas Caudevilla, 2007). Además, no siempre se cumple la progresión de inflamación a displasia de bajo grado a displasia de alto grado, y finalmente a cáncer colorrectal, sino que un tumor puede desarrollarse a partir de una displasia de bajo grado (Zhou *et al.*, 2023b).

Con todo, hay evidencia de que la carcinogénesis transforma al epitelio y a su microambiente temprano en la “etapa precancerosa”, donde se pueden observar mecanismos de reorganización del microambiente y de escape inmunitario antes del desarrollo de carcinoma

(Angelova *et al.*, 2021; Goto *et al.*, 2025). Nuestros resultados son consistentes con estos hallazgos, debido a que el análisis de enriquecimiento funcional en displasia muestra negativamente enriquecidas vías de activación de células inmunes y de respuesta a estímulos bacterianos. En displasia, y a nivel glicobiológico, se observa la disminución en la expresión de genes glicobiológicos como *CHI3L1* (lectina implicada en inflamación), *SELL* (molécula de adhesión linfocitaria), miembros de la familia REG (*REG1A*, *REG1B*) y *DEFA5* (molécula antimicrobiana, que actúa en respuesta a la disbiosis). Otro punto en común entre la displasia y el cáncer es la proliferación celular desregulada, lo que podríamos inferir a partir del análisis de enriquecimiento funcional, que dio como resultado un enriquecimiento negativo de vías relacionadas con los puntos de control del ciclo celular. En este sentido, estudios genéticos previos indican que la mayoría de las lesiones displásicas asociadas a colitis tienen mutado al gen supresor tumoral, P53, de modo que pierde su función controlando el ciclo celular. Además, en la displasia de bajo grado hay inestabilidad cromosómica, que progresiona más en la displasia de alto grado (Baars *et al.*, 2024).

La inflamación crónica intestinal favorece el estrés oxidativo, y la liberación sostenida de citocinas proinflamatorias (como IL-6 y TNF- α), factores de crecimiento (VEGF), lo que desencadena ciclos de daño y reparación tisular, que aumentan la probabilidad de errores durante la división celular, causando la proliferación de células aberrantes, aumentando el riesgo de displasia y cáncer de colon (Otálora-Otálora *et al.*, 2024). En este sentido, la regeneración del epitelio intestinal (*mucosal healing*) tras las lesiones intestinales inflamatorias, implica una proliferación de células epiteliales exacerbadas mediadas por las vías de STAT3, STAT5 e IL-22, lo que podría, junto con la aparición de mutaciones *driver* y una inhibición de las vías apoptóticas, desencadenar un proceso neoplásico (Villalba *et al.*, 2022). Siguiendo esta línea de pensamiento, se ha demostrado que el tejido de pacientes con CU activa que luego desarrollarían displasia, tenían aumentada la expresión de la forma activa de STAT3 (P-STAT3), sugiriendo que la activación de JAK-STAT3 (vía clave en la proliferación celular) indica un estado inflamatorio pre-displásico. En EII, P-STAT3 podría tener un rol en la proliferación celular en displasia, y ayudar a predecir el desarrollo de esta. Sin embargo, e interesantemente, una vez que la displasia ya está establecida, los niveles de P-STAT3 bajan respecto del tejido inflamado. Esto podría deberse a que, a medida que la displasia avanza, el epitelio se va

volviendo menos susceptible a señales inflamatorias, como IL-6, que activan la vía de JAK-STAT3 (Baars *et al.*, 2024).

Curiosamente, en nuestro análisis se vieron muchas vías negativamente enriquecidas relacionadas a la división celular en displasia frente a CU, lo cual a primera vista resulta paradójico. Sin embargo, no debemos olvidar que estamos analizando biopsias *bulk*, por lo que en las muestras se incluyen múltiples tipos celulares, entre los cuales no podemos discernir. Por este motivo, aunque *a priori* esperaríamos ver una mayor proliferación celular en muestras de displasia, es posible que a nivel transcriptómico en *bulk* esta división no sea tan marcada como la proliferación regenerativa impulsada por el daño tisular en la CU (*wound healing*), o esté enmascarada por el efecto de la disminución del infiltrado inmune. Además, en el contexto inflamatorio hay una alta tasa de muerte celular, y las células que sobreviven podrían “compensar” intentando dividirse más, pero la tasa final resultante es negativa. En este sentido, sería de interés realizar una investigación de *single-cell* RNA-seq que analice la expresión génica en células individuales.

6.5. De la inflamación a la transformación maligna: análisis de bases de datos de pacientes y de un modelo experimental de cáncer colorrectal asociado a colitis

La cancerización de campo (*field cancerization*), como se explicó previamente, implica que áreas de la mucosa intestinal aparentemente sin malignizar y alejadas del tumor, presentan cambios moleculares y genéticos debido a agresiones repetidas (como la inflamación). Se ha demostrado que en estas áreas se observa inclusive inestabilidad genética, incluyendo mutaciones en genes como p53, y alteraciones epigenéticas (Patel, 2015).

En resumen, la cancerización de campo refleja un proceso de daño molecular difuso y no focalizado exclusivamente en el tumor, explicando la aparición de nuevos tumores independientes. En nuestro análisis de enriquecimiento funcional de la comparación CU+CCRAC/CU-izquierda en humanos (**Sección 5.3.3, de Resultados**) notablemente y aún con una neoplasia remota, se observó una inhibición de rutas inmunológicas compatible con una evasión de la respuesta inmune promovida por el microambiente tumoral. A su vez, se

observa una activación de procesos relacionados con la remodelación de la matriz extracelular y del tejido conectivo, que facilitarían la invasión tumoral, la metástasis y la angiogénesis (Goto *et al.*, 2025). Es importante destacar que, al no contar con datos de cohorte única, se optó por un análisis indirecto, comparando muestras CU+CCRAC vs pancolitis, por un lado, y muestras de CU izquierdo contra pancolitis por otro en otra cohorte, lo que *a priori* supone una limitación en este estudio.

La segunda conclusión que sacamos de estos estudios es que cuando comparamos CU+ neoplasia remota vs tejido sano, como era esperado, las desregulaciones son muchas y variadas, pero cuando comparamos los genes desregulados con CU quiescente, no solo el número es menor (reforzando que la mucosa quiescente es diferente de la normal, y que ya hay programas activados, como se describió anteriormente) sino que notablemente, 60 genes se encuentran diferencialmente y específicamente desregulados entre CU con neoplasia remota y CU quiescente. Estos genes aportan un perfil molecular más refinado y clínicamente relevante para prevenir la aparición de neoplasias secundarias en CU. En este sentido, entre estos genes se encuentra el que codifica para una glicosiltransferasa, *GCNT2*, involucrada en la ramificación en cadenas de oligosacáridos de glicoproteínas y glicolípidos. Los niveles de RNA mensajero para esta enzima ya se ha descripto como disminuidos en cáncer colorrectal, que se relacionó a un proceso de regulación epigenética de la expresión (Nakamura *et al.*, 2015).

6.6. Firma glicobiológica potencialmente predictiva de la transición de colitis ulcerosa a cáncer colorrectal asociado a colitis

Basándonos entonces en las desregulaciones génicas covariantes en CU+CCRAC vs CU-I en las patologías humanas, y ante la falta de un estudio longitudinal en pacientes que permita estudiar el desarrollo tumoral en el contexto de CU, se buscó investigar la transcriptómica de muestras obtenidas de datos públicos de un modelo de cáncer colorrectal asociado a colitis (AOM-DSS) (muestras recolectadas en la semana 20 de la administración de AOM-DSS) contra tejido inflamado (muestras recolectadas en la semana 2, con inflamación aguda). Así, se extrajo una firma glicobiológica de relevancia cuyos mecanismos pudieran estudiarse en este modelo experimental (**Sección 5.3.4, de Resultados**). Esta firma está constituida por: *Defa5*, *Slc26a2*, *Lgals4* y *Lgals12* (aumentados, 4), y *Sell*, *Selp*, *Chi3l1*, *Chil3*,

Icam1, y *St3gal1* (disminuidos, 6). De estos genes, decidió validar 4 *in vivo* mediante una RT-qPCR utilizando muestras de modelos de inflamación (DSS) y de adenocarcinoma (AOM-DSS): *Defa5*, *St3gal1*, *Lgals4* y *Lgals12*. Si bien hemos validado la desregulación de *DEFA5* de manera significativa y el resto de los genes no presentó significancia en los experimentos de esta Tesis, describimos a continuación la relevancia de esta firma en el contexto de inflamación intestinal y cáncer colorrectal asociado a colitis.

6.6.1. *Defa5*

Las defensinas son péptidos antimicrobianos de la inmunidad innata y adaptativa que pueden defender al organismo de bacterias, hongos, y virus, que se encuentran altamente conservadas en plantas, insectos y mamíferos (Gao *et al.*, 2021). Una forma en la que ejercen su acción antimicrobiana es mediante su alta proporción de residuos con carga positiva, que les permite interactuar con los componentes de carga negativa de la membrana de bacterias gramnegativas, penetrando la barrera e irrumpiendo en los fosfolípidos de membrana mediante dominios peptídicos anfipáticos (Fu *et al.*, 2023). Esta familia de proteínas cumple un rol esencial en la patogénesis de las EII, contrarrestando el ataque bacteriano producto de la disbiosis (Ramasundara *et al.*, 2009) o mediante su rol inmunomodulador, regulando la función de neutrófilos, monocitos, linfocitos T, y de células dendríticas y epiteliales (Shi, 2007).

En este trabajo nos centramos en la defensina-5 (*DEFA5*), una α -defensina intestinal producida por células de Paneth, por su relevancia a lo largo de todos los análisis y en la bibliografía relacionada a nuestro tema de estudio. En particular, la *DEFA5*, que no se expresa en mucosa colónica normal (Ramasundara *et al.*, 2009), está regulada positivamente en respuesta a citoquinas proinflamatorias (Fu *et al.*, 2023) y fue propuesta como un biomarcador en CU para diferenciarla de la enfermedad de Crohn (Williams *et al.*, 2017).

Además, el aumento del transcripto de *DEFA5* se ha demostrado en cáncer colorrectal esporádico, y se asocia a un pronóstico favorable, lo que se relacionó a su efecto inhibitorio del crecimiento de células tumorales sin afectar las células normales, por lo cual podría actuar como supresor tumoral (Zhao *et al.*, 2023b). Se ha propuesto que el rol supresor tumoral de la defensina-5 podría ser ejercido mediante la unión a subunidades de la fosfatidilinositol 3-cinasa

(PI3K), bloqueando su vía de señalización, y retrasando el crecimiento celular y la metástasis. Además, se demostró que la sobreexpresión de DEFA5 suprimía el crecimiento tumoral en experimentos *in vivo* de ratones *nude* con xenoinjertos y de líneas celulares de cáncer de colon (Qiao *et al.*, 2021; Sabit *et al.*, 2024). En pacientes con cáncer colorrectal esporádico se demostró que el aumento en ARNm para *DEFA5* correlaciona con una mayor sobrevida en estos pacientes (*Hazard Ratio* = 0.62, *P* = 0.02) (Zhao *et al.*, 2023b), pero no hay estudios en pacientes con CCRAC. En un modelo murino de cáncer colorrectal asociado a colitis, se también se observó una sobreexpresión de *DEFA5*, inducida por el tratamiento con AOM-DSS (Gobert *et al.*, 2022b; 2022a).

Nuestros resultados *in silico* sugieren que, en la transición tejido sano-inflamación-adenocarcinoma de ratón, la expresión de *Defa5* aumenta en inflamación y lo hace nuevamente en el tejido malignizado, en concordancia con la bibliografía (Zhao *et al.*, 2023b; Fu *et al.*, 2023). En la RT-qPCR, validamos estos resultados con resultados significativos, sugiriendo que *Defa5* podría estar regulada de manera similar tanto en el cáncer colorrectal esporádico como en el asociado a colitis. En tanto, y considerando las diferencias entre CCRE y CCRAC, se requieren estudios adicionales. Sería de interés investigar si su potencial rol como supresor tumoral y la mayor sobrevida en pacientes con alta expresión de *DEFA5* se mantiene en pacientes con CCRAC.

6.6.2. Galectinas: *Lgals4* y *Lgals12*

Las galectinas son proteínas de unión a glicanos que desempeñan un papel crucial en diversos procesos fisiológicos y patológicos; dadas sus múltiples funciones en el desarrollo tumoral, se han propuesto como posibles blancos terapéuticos en diferentes neoplasias (Mariño *et al.*, 2023).

En este sentido, la galectina-4 (*LGALS4*) se expresa principalmente en el tracto digestivo de pacientes sanos, pero los datos sobre su rol en la inflamación intestinal son contradictorios. Por un lado, puede favorecer la inflamación en el intestino, estimulando la producción de IL-6 por células T CD4⁺, y por el otro, puede apaciguar la inflamación mediante la inducción de apoptosis de células T. En modelos de colitis, también regula negativamente a

citoquinas proinflamatorias (Brinchmann *et al.*, 2018). En nuestros análisis, se observaron desregulaciones de galectina-4 en todas las transiciones: desde la mucosa normal a inflamada (disminuye, **Sección 5.3.1, de Resultados**), de la inflamada a displásica (aumenta, tanto desde CU izquierda como desde pancolitis, **Sección 5.3.2, de Resultados**), y finalmente en AOM-DSS, desde la mucosa inflamada al cáncer (aumenta, **Sección 5.3.4, de Resultados**). Esto concuerda con análisis previos que muestran que, en la EII, la expresión de galectina-4 disminuye en la mucosa intestinal (Tesis de doctorado de Mora Massaro) (Massaro, 2025), pero no hay datos disponibles para CCRAC. En tanto, datos tanto en muestras de pacientes con CCRE como en líneas celulares de cáncer colorrectal indican que la expresión de Gal4 disminuye en el tumor (Satelli *et al.*, 2011). En la validación realizada en esta Tesis en el modelo de AOM-DSS mediante RT-qPCR (**Sección 5.4, de Resultados**), si bien no significativa, se verifica la tendencia: la expresión de este gen es más baja en inflamación (DSS) que en el control, y luego Gal-4 aumenta entre inflamación y adenocarcinoma, pero no hasta los niveles del grupo control. Hipotetizamos que la falta de resultados significativos podría deberse a la baja eficiencia en la amplificación de este *target* (**Anexo 8.4**), o al tamaño muestral pequeño de este experimento. Nos resta validar este resultado en el modelo y confirmar si este aumento observado es una característica diferencial del CCRAC respecto del cáncer colorrectal esporádico.

Por otro lado, la galectina-12 (*LGALS12*), que se expresa principalmente en tejido adiposo (Sjöstedt *et al.*, 2020; The Human Protein Atlas, 2025b; Maller, 2019), podría estar involucrada en el desarrollo de procesos inflamatorios y autoinmunes. En particular, se demostró que ratones Gal12KO presentan menores manifestaciones clínicas de en modelos de colitis inducida por el hapteno TNBS, frente a ratones WT (Maller, 2019). Esta galectina participa, además, en el control del ciclo celular: su expresión aumenta en células arrestadas en la fase G1 o en el límite G1-S del ciclo celular, incluidas las células tumorales, que ante la expresión ectópica de galectina-12 reducen su crecimiento (Yang *et al.*, 2008). Particularmente, galectina-12 está presente en la mucosa colónica normal y silenciada en múltiples líneas celulares de CCR, y su expresión en CCR podría tener una actividad supresora de tumores (Katzenmaier *et al.*, 2019). En nuestro análisis mediante RT-qPCR, hubo ausencia de galectina-12 en todas las muestras evaluadas. A pesar de esto, *Lgals12* figura como significativamente

sobreexpresada en el análisis de transcriptómica en el modelo experimental de AOM-DSS (**Sección 5.3.4 de Resultados**), por lo que confirmaremos estos resultados en trabajos posteriores a esta tesis.

6.6.3. *St3gal1*

El último gen que buscamos validar mediante RT-qPCR fue *ST3GAL1*, que codifica para una sialiltransferasa que cataliza la transferencia de ácido siálico en un enlace $\alpha(2,3)$ al residuo Gal- β 1,3-GalNAc unido a serina o treonina (*core O-* tipo 1), lo que bloquea la elongación de la cadena. La desregulación de *ST3GAL1* podría provocar alteraciones en el sialoma, que, a su vez, pueden promover la invasión tumoral y la metástasis (Fan *et al.*, 2025). De hecho, la expresión de *ST3GAL1* es muy elevada en varios tipos de cáncer (incluyendo el colorrectal), y su alta expresión en cáncer de mama se correlaciona a peor sobrevida del paciente. *ST3GAL1* podría modular la migración de células tumorales a través de la vía EGFR/NRP1 (Fan *et al.*, 2025).

Nuestros análisis indican la sobreexpresión significativa de *ST3GAL1* en pacientes de CU activa vs. sin EII (**Sección 5.3.1.1, de Resultados**), lo que coincide con análisis transcripcionales previos, que vinculan a este gen y a la *O*-GlcNAcilación con la regulación de la inmunidad y la aparición de enfermedades inflamatorias intestinales (Lu *et al.*, 2024). Sin embargo, este gen se encuentra disminuido en nuestra firma glicobiológica (**Sección 5.3.4, de Resultados**), lo que podría reflejar otra diferencia del CCRAC respecto del CCR a nivel glicobiológico, o una diferencia asociada específicamente al modelo experimental. Lamentablemente, en la PCR cuantitativa no pudimos validar fehacientemente los resultados *in silico*, porque como *target*, *St3gal1* tuvo amplificación inespecífica. En síntesis, y al igual que para Gal-4 y Gal-12, se requieren estudios adicionales para esclarecer el rol de este gen en AOM-DSS, y en CCRAC.

6.6.4. Moléculas de adhesión: *Sell*, *Selp*, e *Icam1*

Las selectinas son una familia de lectinas de tipo C (dependientes de calcio), conocidas por su mediación en la adhesión de células inmunes al endotelio para facilitar la entrada a sitios de inflamación. La lectina L (*SELL*) se expresa constitutivamente en los leucocitos circulantes,

y la selectina P (*SELP*), en células endoteliales y plaquetas activadas. Ambas promueven la metástasis en distintos tipos de cáncer (Smith y Bertozzi, 2021b; 2021a). En cuanto a la molécula de adhesión intracelular 1 (*ICAM1*), esta proteína de la familia de las inmunoglobulinas tiene un rol primordial en la acumulación de neutrófilos en la mucosa en EII: tras salir del sistema circulatorio, los neutrófilos migran desde la parte basal a la apical del epitelio, donde *ICAM1* permite su unión, llegando así al lumen intestinal (Qiu *et al.*, 2022; Kudelka *et al.*, 2020). Su rol en el cáncer colorrectal es controvertido, porque parece tener un comportamiento dual, según el contexto: en su forma unida a membrana, ha sido asociada con un pronóstico favorable en CCR, con menor crecimiento tumoral y mayor supervivencia; pero en su forma secretada, su sobreexpresión se asocia con un peor pronóstico (Qiu *et al.*, 2022). Un mecanismo que puede explicar la asociación de *ICAM1* a pronósticos favorables es que favorece la infiltración y la citotoxicidad de las células T CD8+ antitumorales, mejorando el reconocimiento en las células tumorales donde se expresa (Qiu *et al.*, 2022).

En nuestros resultados *in silico* en el modelo de AOM-DSS (**Sección 5.3.4**, de **Resultados**), ambas selectinas aumentan desde pacientes sanos a pacientes con CU activa (indicando inflamación), y luego, junto con *ICAM1*, disminuyen en el tejido de pacientes con CCRAC (sugiriendo evasión inmune).

6.6.5. *Chi3l1* y *Chil3*

La quitinasa ácida de mamíferos (AMCase, *Acidic Mammalian Chitinase*; codificada por el gen *CHIA* en humanos, y *Chil3* en ratones) y la pseudoquitinasa *CHI3L1* (sin actividad hidrolasa) son proteínas de unión a quitina, un polisacárido presente en hongos, insectos, y nematodos parásitos, pero completamente ausente en mamíferos, por lo que estas proteínas están involucradas en la respuesta inmune a organismos externos (Eurich *et al.*, 2009).

En este contexto, se demostró que, en el intestino, las bacterias comensales pueden estimular a las células epiteliales para producir y secretar CHI3L1, que interactúa con la microbiota a través de los peptidoglicanos (componentes principales de las paredes de bacterias grampositivas, cuya estructura similar a la quitina permite su reconocimiento por la pseudoquitinasa). Esta interacción cumple un rol de anclaje en la mucosa, favoreciendo la

colonización de bacterias grampositivas beneficiosas como *Lactobacillus*, mejorando la salud intestinal. Por este motivo, deficiencias en CHI3L1 pueden llevar a disbiosis y exacerbar la colitis inducida por DSS (Chen *et al.*, 2024). En el contexto de las EII se ha propuesto a CHI3L1 como biomarcador para la enfermedad activa, debido a que casi no se expresa en individuos sanos, pero está elevada en el suero de pacientes con CU (Eurich *et al.*, 2009).

En el contexto del cáncer, CHI3L1 se expresa en, y es secretada por, varios tipos de tumores sólidos; notablemente, en CCR se ha detectado su aumento en suero de pacientes, pero no se cuantificó en tejido, ni se ha estudiado en pacientes con CCRAC. Sin embargo, y considerando que CHI3L1 podría tener un papel importante en el desarrollo del CCRAC, favoreciendo la inflamación crónica y activando la vía Wnt/β-catenina (Eurich *et al.*, 2009).

Los resultados de nuestros análisis transcriptómicos sugieren que la expresión de esta pseudoquitinasa aumenta en la CU activa (vs. pacientes sin EII, **Sección 5.3.1.1, de Resultados**) y en inflamación intestinal por AOM-DSS (**Sección 5.3.4, de Resultados**), y luego baja en displasia en pacientes (**Sección 5.3.2, de Resultados**) y en adenocarcinoma en el modelo de AOM-DSS (**Sección 5.3.4, de Resultados**). Esto podría indicar que, aunque la funcionalidad de CHI3L1 tenga un aumento característico de la inflamación que favorecería funcionalmente el desarrollo neoplásico, como su expresión se asocia a células inmunes (ej. macrófagos) (Zhao *et al.*, 2023a), su expresión disminuye en el tumor debido a la evasión inmune.

Por otro lado, también hay evidencia de que AMCase está involucrada en las EII, ya que un estudio del año 2022 investigó el efecto de la administración del inhibidor selectivo para AMCase, OAT-177, en un modelo murino de colitis inducida por DSS. Los resultados fueron una disminución significativa en la inflamación y en los niveles de ARNm de TNF-α, señalando la actividad proinflamatoria de *Chil3* (Mazur *et al.*, 2022). Como esta proteína también se produce en macrófagos, se deduce que la disminución significativa en el ARNm del modelo murino de adenocarcinoma vs. de inflamación (**Sección 5.3.4, de Resultados**), podría reflejar, al igual que para *Chil3II*, la evasión inmune ejercida por el tumor.

En trabajos futuros, analizaremos datos de *single-cell* que permitan validar estas hipótesis.

6.6.6. *Slc26a2*

El gen de la familia 26 del transportador de solutos, miembro 2 (*SLC26A2*), que codifica un antiportador de sulfato/cloruro de membrana, es fundamental para la captación de sulfato inorgánico. La proteína que codifica (DTDST, *diastrophic dysplasia sulfate transporter*) se expresa en células epiteliales y calciformes del colon de pacientes sanos (The Human Protein Atlas, 2025a; Sjöstedt *et al.*, 2020; Qian *et al.*, 2025). *SLC26A2* cumple un rol en las EII, y la evidencia (tanto obtenida en esta Tesis como en literatura) indica que disminuye en la mucosa intestinal de pacientes con CU activa, en comparación con los controles sanos, desregulación que también ocurre en modelos de inflamación intestinal inducida por DSS frente a el grupo control (Qian *et al.*, 2025). Se ha demostrado que *SLC26A2* tiene una correlación negativa con la vía de señalización de IL-17, y una asociación positiva con las uniones estrechas (Qian *et al.*, 2025). Interesantemente, se reportó la sobreexpresión de *SLC26A2* en la enfermedad de Crohn, siendo propuesta como un indicador que distingue pacientes con esta enfermedad de los que tienen colitis ulcerosa (Alper y Sharma, 2013).

En cáncer de colon, la expresión de *SLC26A2* disminuye, y los pacientes con una mayor expresión de *SLC26A2* en los tejidos tumorales presentan una mejor prognosis (Qian *et al.*, 2025). Además, la inhibición de *SLC26A2* en cultivos de células tumorales aumenta su proliferación (Alper y Sharma, 2013). *SLC26A2* también proporciona sulfatos para la sulfatación de los grupos sialilo del antígeno Lewis(x) en células epiteliales colónicas normales; estos grupos sialilo no están sulfatados en las células de cáncer de colon, lo que se asocia con una supresión epigenética de la expresión de *SLC26A2*, reversible mediante inhibidores de histonas deacetilas (Alper y Sharma, 2013).

Otro motivo por el cual *SLC26A2* es un gen de gran interés, es por su capacidad de regular las mucinas intestinales, debido a que la disminución de la sulfatación en las mismas altera su capacidad protectora (Corfield, 2018). Además, los glicosaminoglicanos sulfatados pueden regular la actividad de metaloproteininas de forma significativa (Ra *et al.*, 2009). Una metaloproteinasa particular, la metaloproteinasa-2 (MMP2) aumenta con la progresión patológica desde mucosa normal a adenoma sin displasia de alto grado, a adenoma con displasia de alto grado y finalmente a cáncer. Sus niveles de expresión permiten distinguir entre

adenomas con o sin displasia de alto grado (Murnane *et al.*, 2011). Por este motivo, dilucidar la acción reguladora de SLC26A2 sobre MMP2 podría ser de especial utilidad para predecir el riesgo futuro de cáncer colorrectal.

Los resultados de nuestros análisis transcriptómicos señalan que *SLC26A2* se encuentra desregulado en varias etapas de la transición desde el tejido sano hasta el tumor asociado a colitis. En primer lugar, observamos su disminución en CU activa y quiescente (aunque sólo para la inflamación activa con valores significativos), respecto de pacientes sanos (**Sección 5.3.1, de Resultados**). Esta desregulación es consistente con la bibliografía actual (Qian *et al.*, 2025). Sin embargo, luego observamos que *SLC26A2* aumenta significativamente en la transición CU-displasia en pacientes (**Sección 5.3.2, de Resultados**), y también en la comparación adenocarcinoma - inflamación en AOM-DSS (**Sección 5.3.4, de Resultados**). En la Tesis de Christian Mazzeo (LU: 1049260) (Mazzeo, 2021), y mediante el análisis de bases de datos públicas de biopsias de pacientes con cáncer colorrectal esporádico observamos una disminución en la expresión de este gen, resultado que se reproduce en un trabajo reciente (Mamoor, 2023). Ante la falta de datos en pacientes con cáncer colorrectal asociado a colitis, resta validar si nuevamente, las diferencias observadas corresponden a la mecanística propia del CCRAC o a una característica del modelo murino.

6.7. Aportes y perspectivas futuras

El análisis realizado en esta Tesis en muestras de pacientes y en modelos de inflamación intestinal y cáncer colorrectal asociado a colitis permitió delinejar una firma de 10 glicogenes potencialmente desregulados de manera diferencial respecto de inflamación intestinal: *DEF45*, *LGALS4*, *LGALS12*, *SLC26A2* (aumentados), *ICAM1*, *SELL*, *SELP*, *ST3GAL1*, *CHI3L1*, y *CHIA* (disminuidos). Estudiamos la desregulación de cuatro de estos genes (*Defa5*, *Lgals4*, *Lgals12* y *St3gal1*) por RT-qPCR en un modelo de colitis inducida por DSS y de CRRAC (AOM-DSS). Esta aproximación permitió validar la alteración de *Defa5*, y apoya la investigación de la firma glicobiológica obtenida en muestras de pacientes con CCRAC, con el objetivo de llegar a implementar estrategias de diagnóstico precoz en pacientes con CU.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ADAMS, M.K., LEE, S.-A., BELYAEVA, O.V., WU, L. y KEDISHVILI, N.Y., 2017. Characterization of human short chain dehydrogenase/reductase SDR16C family members related to retinol dehydrogenase 10. *Chemico-Biological Interactions*, vol. 276, pp. 88-94. ISSN 00092797. DOI 10.1016/j.cbi.2016.10.019.
- ADEBAYO, A.S., AGBAJE, K., ADESINA, S.K. y OLAJUBUTU, O., 2023. Colorectal Cancer: Disease Process, Current Treatment Options, and Future Perspectives. *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 11, pp. 2620. ISSN 1999-4923. DOI 10.3390/pharmaceutics15112620.
- AKHMEDOV, M., MARTINELLI, A., GEIGER, R. y KWEE, I., 2020. Omics Playground: a comprehensive self-service platform for visualization, analytics and exploration of Big Omics Data. *NAR Genomics and Bioinformatics* [en línea], vol. 2, no. 1. [Consulta: 8 julio 2025]. ISSN 2631-9268. DOI 10.1093/nargab/lqz019. Disponible en: <https://academic.oup.com/nargab/article/doi/10.1093/nargab/lqz019/5661104>.
- ALPER, S.L. y SHARMA, A.K., 2013. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 34, no. 2-3, pp. 494-515. ISSN 0098-2997. DOI 10.1016/j.mam.2012.07.009.
- ALZAHIRANI, S., AL DOGHAIATHER, H. y AL-GHAFARI, A., 2021. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, vol. 15, no. 6, pp. 271. ISSN 2049-9450, 2049-9469. DOI 10.3892/mco.2021.2433.
- ANGELOVA, M., MASCAUX, C. y GALON, J., 2021. Evasion before invasion: Pre-cancer immunosurveillance. *OncoImmunology* [en línea], vol. 10, no. 1. [Consulta: 7 julio 2025]. ISSN 2162-402X. DOI 10.1080/2162402x.2021.1912250. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2021.1912250>.
- ARIJS, I., DE HERTOGH, G., LEMMENS, B., VAN LOMMEL, L., DE BRUYN, M., VANHOVE, W., CLEYNEN, I., MACHIELS, K., FERRANTE, M., SCHUIT, F., VAN ASSCHE, G., RUTGEERTS, P. y VERMEIRE, S., 2018. Effect of vedolizumab (anti- α 4 β 7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut*, vol. 67, no. 1, pp. 43-52. ISSN 0017-5749, 1468-3288. DOI 10.1136/gutjnl-2016-312293.
- ARNOLD, M., SIERRA, M.S., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. y BRAY, F., 2017. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, vol. 66, no. 4, pp. 683-691. ISSN 0017-5749, 1468-3288. DOI 10.1136/gutjnl-2015-310912.
- AXELRAD, J.E., LICHTIGER, S. y YAJNIK, V., 2016. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 22, no. 20, pp. 4794. ISSN 1007-9327. DOI 10.3748/wjg.v22.i20.4794.
- BAARS, M.J.D., FLOOR, E., SINHA, N., TER LINDE, J.J.M., VAN DAM, S., AMINI, M., NIJMAN, I.J., TEN HOVE, J.R., DRYLEWICZ, J., OFFERHAUS, G.J.A., LACLÉ, M.M., OLDENBURG, B. y VERCOULEN, Y., 2024. Multiplex spatial omics reveals changes in immune-epithelial crosstalk during inflammation and dysplasia development in chronic IBD patients. *iScience*, vol. 27, no. 8, pp. 110550. ISSN 2589-0042. DOI 10.1016/j.isci.2024.110550.

- BAEK, D.H. y KIM, G.H., 2020. Can transrectal ultrasound-guided core needle biopsy serve as an accurate diagnostic tool for rectal lesions? *Annals of Translational Medicine*, vol. 8, no. 4, pp. 66-66. ISSN 23055839, 23055847. DOI 10.21037/atm.2019.11.144.
- BEAUGERIE, L. y ITZKOWITZ, S.H., 2015. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 15, pp. 1441-1452. ISSN 1533-4406. DOI 10.1056/NEJMra1403718.
- BENJAMINI, Y. y HOCHBERG, Y., 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, vol. 57, no. 1, pp. 289-300. ISSN 1369-7412, 1467-9868. DOI 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
- BIRAGYN, A., RUFFINI, P.A., LEIFER, C.A., KLYUSHNENKOVA, E., SHAKHOV, A., CHERTOV, O., SHIRAKAWA, A.K., FARBER, J.M., SEGAL, D.M., OPPENHEIM, J.J. y KWAK, L.W., 2002. Toll-Like Receptor 4-Dependent Activation of Dendritic Cells by β -Defensin 2. *Science*, vol. 298, no. 5595, pp. 1025-1029. ISSN 0036-8075, 1095-9203. DOI 10.1126/science.1075565.
- BJERRUM, J.T., NIELSEN, O.H., RIIS, L.B., PITTEL, V., MUELLER, C., ROGLER, G. y OLSEN, J., 2014. Transcriptional Analysis of Left-sided Colitis, Pancolitis, and Ulcerative Colitis-associated Dysplasia: *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 20, no. 12, pp. 2340-2352. ISSN 1078-0998. DOI 10.1097/MIB.0000000000000235.
- BJERRUM, J.T., WANG, Y., ZHANG, J., RIIS, L.B., NIELSEN, O.H. y SEIDELIN, J.B., 2022. Lipidomic Trajectories Characterize Delayed Mucosal Wound Healing in Quiescent Ulcerative Colitis and Identify Potential Novel Therapeutic Targets. *International Journal of Biological Sciences*, vol. 18, no. 5, pp. 1813-1828. ISSN 1449-2288. DOI 10.7150/ijbs.67112.
- BOAL CARVALHO, P. y COTTER, J., 2017. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs*, vol. 77, no. 2, pp. 159-173. ISSN 0012-6667, 1179-1950. DOI 10.1007/s40265-016-0676-y.
- BOIVIN, G.P., WASHINGTON, K., YANG, K., WARD, J.M., PRETLOW, T.P., RUSSELL, R., BESSELSEN, D.G., GODFREY, V.L., DOETSCHMAN, T., DOVE, W.F., PITOT, H.C., HALBERG, R.B., ITZKOWITZ, S.H., GRODEN, J. y COFFEY, R.J., 2003. Pathology of mouse models of intestinal cancer: Consensus report and recommendations. *Gastroenterology*, vol. 124, no. 3, pp. 762-777. ISSN 00165085. DOI 10.1053/gast.2003.50094.
- BRINCHMANN, M.F., PATEL, D.M. y IVERSEN, M.H., 2018. The Role of Galectins as Modulators of Metabolism and Inflammation. *Mediators of Inflammation*, vol. 2018, pp. 1-11. ISSN 0962-9351, 1466-1861. DOI 10.1155/2018/9186940.
- CAGNONI, A.J., PÉREZ SÁEZ, J.M., RABINOVICH, G.A. y MARIÑO, K.V., 2016. Turning-Off Signaling by Siglecs, Selectins, and Galectins: Chemical Inhibition of Glycan-Dependent Interactions in Cancer. *Frontiers in Oncology* [en línea], vol. 6. [Consulta: 22 octubre 2024]. ISSN 2234-943X. DOI 10.3389/fonc.2016.00109. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2016.00109/full>.

CAI, Z., WANG, S. y LI, J., 2021. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in Medicine*, vol. 8, pp. 765474. ISSN 2296-858X. DOI 10.3389/fmed.2021.765474.

CAMARA, R., OGBENI, D., GERSTMANN, L., OSTOVAR, M., HURER, E., SCOTT, M., MAHMOUD, N.G., RADON, T., CRNOGORAC-JURCEVIC, T., PATEL, P., MACKENZIE, L.S., CHAU, D.Y.S., KIRTON, S.B. y ROSSITER, S., 2020. Discovery of novel small molecule inhibitors of S100P with in vitro anti-metastatic effects on pancreatic cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 203, pp. 112621. ISSN 02235234. DOI 10.1016/j.ejmech.2020.112621.

CAMPDEN, R.I., WARREN, A.L., GREENE, C.J., CHIRIBOGA, J.A., ARNOLD, C.R., AGGARWAL, D., MCKENNA, N., SANDALL, C.F., MACDONALD, J.A. y YATES, R.M., 2022. Extracellular cathepsin Z signals through the $\alpha 5$ integrin and augments NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 298, no. 1, pp. 101459. ISSN 0021-9258. DOI 10.1016/j.jbc.2021.101459.

CHANDRASEKAR, D., GUERRIER, C., ALISSON-SILVA, F., DHAR, C., CAVAL, T., SCHWARZ, F. y HOMMES, D.W., 2023. Warning Signs From the Crypt: Aberrant Protein Glycosylation Marks Opportunities for Early Colorectal Cancer Detection. *Clinical and Translational Gastroenterology*, vol. 14, no. 7, pp. e00592. ISSN 2155-384X. DOI 10.14309/ctg.00000000000000592.

CHEN, Y., CHEN, L., LUN, A.T.L., BALDONI, P.L. y SMYTH, G.K., 2025. edgeR v4: powerful differential analysis of sequencing data with expanded functionality and improved support for small counts and larger datasets. *Nucleic Acids Research*, vol. 53, no. 2, pp. gkaf018. ISSN 0305-1048, 1362-4962. DOI 10.1093/nar/gkaf018.

CHEN, Y., YANG, R., QI, B. y SHAN, Z., 2024. Peptidoglycan-Chi3l1 interaction shapes gut microbiota in intestinal mucus layer [en línea]. 16 septiembre 2024. S.l.: s.n. [Consulta: 30 junio 2025]. Disponible en: <https://elifesciences.org/reviewed-preprints/92994v2>.

CHENG, F., ZHANG, R., SUN, C., RAN, Q., ZHANG, C., SHEN, C., YAO, Z., WANG, M., SONG, L. y PENG, C., 2023. Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in colorectal cancer patients: mechanisms, pharmacokinetics and strategies. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 14, pp. 1231401. ISSN 1663-9812. DOI 10.3389/fphar.2023.1231401.

CHICHIARELLI, S., ALTIERI, F., PAGLIA, G., RUBINI, E., MINACORI, M. y EUFEMI, M., 2022. ERp57/PDIA3: new insight. *Cellular & Molecular Biology Letters*, vol. 27, no. 1, pp. 12. ISSN 1425-8153, 1689-1392. DOI 10.1186/s11658-022-00315-x.

COLLARD, M., GUEDJ, N., TOURNEUR-MARSILLE, J., ALBUQUERQUE, M., MAGGIORI, L., HAMMEL, P., TRETON, X., PANIS, Y. y OGIER-DENIS, E., 2020. Immune-checkpoint inhibitor anti-PD1 aggravates colitis-associated colorectal cancer without enhancing intestinal inflammation. *Integrative Cancer Science and Therapeutics* [en línea], vol. 7, no. 2. [Consulta: 28 junio 2025]. ISSN 20564546. DOI 10.15761/ICST.1000334. Disponible en: <https://www.oatext.com/immune-checkpoint-inhibitor-anti-pd1-aggravates-colitis-associated-colorectal-cancer-without-enhancing-intestinal-inflammation.php#gsc.tab=0>.

CONWAY, J.R., LEX, A. y GEHLENborg, N., 2017. UpSetR: an R package for the visualization of intersecting sets and their properties. En: J. HANCOCK (ed.), *Bioinformatics*, vol. 33, no. 18, pp. 2938-2940. ISSN 1367-4803, 1367-4811. DOI 10.1093/bioinformatics/btx364.

CORFIELD, A.P., 2018. The Interaction of the Gut Microbiota with the Mucus Barrier in Health and Disease in Human. *Microorganisms*, vol. 6, no. 3, pp. 78. ISSN 2076-2607. DOI 10.3390/microorganisms6030078.

CS50R Final Project: degfind (Bioinformatics tools for differential gene expression analysis) - YouTube. [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 27 mayo 2025]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?si=0UAEnBc3huiGKCx&v=7Vcm609bAac&feature=youtu.be>.

CUFFARI, C., PRESENT, D.H., BAYLESS, T.M. y LICHTENSTEIN, G.R., 2005. Optimizing therapy in patients with pancolitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 11, no. 10, pp. 937-946. ISSN 1078-0998. DOI 10.1097/01.mib.0000179469.86500.ac.

DE FREITAS JUNIOR, J.C.M. y MORGADO-DÍAZ, J.A., 2016. The role of N-glycans in colorectal cancer progression: potential biomarkers and therapeutic applications. *Oncotarget*, vol. 7, no. 15, pp. 19395-19413. ISSN 1949-2553. DOI 10.18632/oncotarget.6283.

DE SOUZA, H.S.P. y FIOCCHI, C., 2016. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 13, no. 1, pp. 13-27. ISSN 1759-5045, 1759-5053. DOI 10.1038/nrgastro.2015.186.

DEUTSCHMANN, C., ROGGENBUCK, D. y SCHIERACK, P., 2019. The loss of tolerance to CHI3L1 – A putative role in inflammatory bowel disease? *Clinical Immunology*, vol. 199, pp. 12-17. ISSN 15216616. DOI 10.1016/j.clim.2018.12.005.

DEWAL, M.B., DICHIARA, A.S., ANTONOPOULOS, A., TAYLOR, R.J., HARMON, C.J., HASLAM, S.M., DELL, A. y SHOULDERS, M.D., 2015. XBP1s Links the Unfolded Protein Response to the Molecular Architecture of Mature N-Glycans. *Chemistry & Biology*, vol. 22, no. 10, pp. 1301-1312. ISSN 10745521. DOI 10.1016/j.chembiol.2015.09.006.

DIAS, A.M., CORREIA, A., PEREIRA, M.S., ALMEIDA, C.R., ALVES, I., PINTO, V., CATARINO, T.A., MENDES, N., LEANDER, M., OLIVA-TELES, M.T., MAIA, L., DELERUE-MATOS, C., TANIGUCHI, N., LIMA, M., PEDROTO, I., MARCOS-PINTO, R., LAGO, P., REIS, C.A., VILANOVA, M. y PINHO, S.S., 2018. Metabolic control of T cell immune response through glycans in inflammatory bowel disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [en línea], vol. 115, no. 20. [Consulta: 26 mayo 2025]. ISSN 0027-8424, 1091-6490. DOI 10.1073/pnas.1720409115. Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1720409115>.

DURINCK, S., SPELLMAN, P.T., BIRNEY, E. y HUBER, W., 2009. Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with the R/Bioconductor package biomaRt. *Nature Protocols*, vol. 4, no. 8, pp. 1184-1191. ISSN 1754-2189, 1750-2799. DOI 10.1038/nprot.2009.97.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

EDENBERG, H.J., 2007. The Genetics of Alcohol Metabolism: Role of Alcohol Dehydrogenase and Aldehyde Dehydrogenase Variants. *Alcohol Research & Health*, vol. 30, no. 1, pp. 5-13. ISSN 1535-7414.

EICHELE, D.D. y KHARBANDA, K.K., 2017. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 23, no. 33, pp. 6016-6029. ISSN 1007-9327. DOI 10.3748/wjg.v23.i33.6016.

EL-SAYED, D., EL-KARAKSY, H., WALI, Y. y YOUSSEY, I., 2023. Mitochondrial 3-hydroxymethylglutaryl-CoA synthase-2 (HMGCS2) deficiency: a rare case with berytopenia and coagulopathy. *BMJ Case Reports*, vol. 16, no. 11, pp. e257011. ISSN 1757-790X. DOI 10.1136/bcr-2023-257011.

EURICH, K., SEGAWA, M., TOEI-SHIMIZU, S. y MIZOGUCHI, E., 2009. Potential role of chitinase 3-like-1 in inflammation-associated carcinogenic changes of epithelial cells. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 15, no. 42, pp. 5249. ISSN 1007-9327. DOI 10.3748/wjg.15.5249.

FAN, T., YEO, H.L., HUNG, T.-H., CHANG, N.-C., TANG, Y.-H., YU, J., CHEN, S.-H. y YU, A.L., 2025. ST3GAL1 regulates cancer cell migration through crosstalk between EGFR and neuropilin-1 signaling. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 301, no. 4, pp. 108368. ISSN 00219258. DOI 10.1016/j.jbc.2025.108368.

FAN, Y., MENG, Y., HU, X., LIU, J. y QIN, X., 2024. Uncovering novel mechanisms of chitinase-3-like protein 1 in driving inflammation-associated cancers. *Cancer Cell International*, vol. 24, no. 1, pp. 268. ISSN 1475-2867. DOI 10.1186/s12935-024-03425-y.

FENTON, C.G., TAMAN, H., FLORHOLMEN, J., SØRBYE, S.W. y PAULSEN, R.H., 2021. Transcriptional Signatures That Define Ulcerative Colitis in Remission. *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 27, no. 1, pp. 94-105. ISSN 1078-0998, 1536-4844. DOI 10.1093/ibd/izaa075.

FERLAY, J., ERVIK, M., LAM, F., LAVERSANNE, M., COLOMBET, M., MERY, L., PIÑEROS, M., ZNAOR, A., SOERJOMATARAM, I. y BRAY, F., 2024. Cancer Today. [en línea]. [Consulta: 23 mayo 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>.

FONSECA, L.M.D., SILVA, V.A.D., FREIRE-DE-LIMA, L., PREVIATO, J.O., MENDONÇA-PREVIATO, L. y CAPELLA, M.A.M., 2016. Glycosylation in Cancer: Interplay between Multidrug Resistance and Epithelial-to-Mesenchymal Transition? *Frontiers in Oncology* [en línea], vol. 6. [Consulta: 1 julio 2025]. ISSN 2234-943X. DOI 10.3389/fonc.2016.00158. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2016.00158/abstract>.

FRANKE, A.J., SKELTON, W.P., STARR, J.S., PAREKH, H., LEE, J.J., OVERMAN, M.J., ALLEGRA, C. y GEORGE, T.J., 2019. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 111, no. 11, pp. 1131-1141. ISSN 1460-2105. DOI 10.1093/jnci/djz093.

FU, J., ZONG, X., JIN, M., MIN, J., WANG, F. y WANG, Y., 2023. Mechanisms and regulation of defensins in host defense. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 8, no. 1, pp. 300. ISSN 2059-3635. DOI 10.1038/s41392-023-01553-x.

FUJII, H., SHINZAKI, S., IIJIMA, H., WAKAMATSU, K., IWAMOTO, C., SOBAJIMA, T., KUWAHARA, R., HIYAMA, S., HAYASHI, Y., TAKAMATSU, S., UOZUMI, N., KAMADA, Y., TSUJII, M., TANIGUCHI, N., TAKEHARA, T. y MIYOSHI, E., 2016. Core Fucosylation on T Cells, Required for Activation of T-Cell Receptor Signaling and Induction of Colitis in Mice, Is Increased in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, vol. 150, no. 7, pp. 1620-1632. ISSN 00165085. DOI 10.1053/j.gastro.2016.03.002.

GANDINI, A., PUGLISI, S., PIRRONE, C., MARTELLI, V., CATALANO, F., NARDIN, S., SEEBER, A., PUCCINI, A. y SCIALLERO, S., 2023. The role of immunotherapy in microsatellites stable metastatic colorectal cancer: state of the art and future perspectives. *Frontiers in Oncology*, vol. 13, pp. 1161048. ISSN 2234-943X. DOI 10.3389/fonc.2023.1161048.

GAO, X., DING, J., LIAO, C., XU, J., LIU, X. y LU, W., 2021. Defensins: The natural peptide antibiotic. *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 179, pp. 114008. ISSN 0169-409X. DOI 10.1016/j.addr.2021.114008.

GARBES, L., KIM, K., RIESS, A., HOYER-KUHN, H., BELEGGIA, F., BEVOT, A., KIM, M.J., HUH, Y.H., KWEON, H.-S., SAVARIRAYAN, R., AMOR, D., KAKADIA, P.M., LINDIG, T., KAGAN, K.O., BECKER, J., BOYADJIEV, S.A., WOLNIK, B., SEMLER, O., BOHLANDER, S.K., KIM, J. y NETZER, C., 2015. Mutations in SEC24D, Encoding a Component of the COPII Machinery, Cause a Syndromic Form of Osteogenesis Imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*, vol. 96, no. 3, pp. 432-439. ISSN 00029297. DOI 10.1016/j.ajhg.2015.01.002.

GAUTIER, L., COPE, L., BOLSTAD, B.M. y IRIZARRY, R.A., 2004. affy—analysis of *Affymetrix GeneChip* data at the probe level. *Bioinformatics*, vol. 20, no. 3, pp. 307-315. ISSN 1367-4811, 1367-4803. DOI 10.1093/bioinformatics/btg405.

GECSE, K.B. y VERMEIRE, S., 2018. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 3, no. 9, pp. 644-653. ISSN 24681253. DOI 10.1016/S2468-1253(18)30159-6.

GIESLER, S., RIEMER, R., LOWINUS, T. y ZEISER, R., 2025. Immune-mediated colitis after immune checkpoint inhibitor therapy. *Trends in Molecular Medicine*, vol. 31, no. 3, pp. 265-280. ISSN 14714914. DOI 10.1016/j.molmed.2024.09.009.

GIROTTI, M.R., SALATINO, M., DALOTTO-MORENO, T. y RABINOVICH, G.A., 2020. Sweetening the hallmarks of cancer: Galectins as multifunctional mediators of tumor progression. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 217, no. 2, pp. e20182041. ISSN 0022-1007, 1540-9538. DOI 10.1084/jem.20182041.

GOBERT, A.P., LATOUR, Y.L., ASIM, M., BARRY, D.P., ALLAMAN, M.M., FINLEY, J.L., SMITH, T.M., MCNAMARA, K.M., SINGH, K., SIERRA, J.C., DELGADO, A., LUIS, P.B., SCHNEIDER, C., WASHINGTON, M.K., PIAZUELO, M.B., ZHAO, S., COBURN, L.A. y WILSON, K.T., 2022a. Correction. *Gastroenterology*, vol. 162, no. 7, pp. 2138-2143. ISSN 0016-5085. DOI 10.1053/j.gastro.2022.04.006.

GOBERT, A.P., LATOUR, Y.L., ASIM, M., BARRY, D.P., ALLAMAN, M.M., FINLEY, J.L., SMITH, T.M., MCNAMARA, K.M., SINGH, K., SIERRA, J.C., DELGADO, A.G., LUIS,

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

P.B., SCHNEIDER, C., WASHINGTON, M.K., PIAZUELO, M.B., ZHAO, S., COBURN, L.A. y WILSON, K.T., 2022b. Protective Role of Spermidine in Colitis and Colon Carcinogenesis. *Gastroenterology*, vol. 162, no. 3, pp. 813- 827.e8. ISSN 0016-5085. DOI 10.1053/j.gastro.2021.11.005.

GONZALEZ-AVILA, G., SOMMER, B., MENDOZA-POSADA, D.A., RAMOS, C., GARCIA-HERNANDEZ, A.A. y FALFAN-VALENCIA, R., 2019. Matrix metalloproteinases participation in the metastatic process and their diagnostic and therapeutic applications in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 137, pp. 57-83. ISSN 10408428. DOI 10.1016/j.critrevonc.2019.02.010.

GOTO, N., AGUDO, J. y YILMAZ, Ö.H., 2025. Early immune evasion in colorectal cancer: interplay between stem cells and the tumor microenvironment. *Trends in Cancer*, pp. S2405803325001128. ISSN 24058033. DOI 10.1016/j.trecan.2025.04.016.

GRONDIN, J.A., KWON, Y.H., FAR, P.M., HAQ, S. y KHAN, W.I., 2020. Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Frontiers in Immunology*, vol. 11, pp. 2054. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2020.02054.

GROUX-DEGROOTE, S., VICOGNE, D., COGEZ, V., SCHULZ, C. y HARDUIN-LEPERS, A., 2021. B4GALNT2 Controls Sd^a and SLe^x Antigen Biosynthesis in Healthy and Cancer Human Colon. *ChemBioChem*, vol. 22, no. 24, pp. 3381-3390. ISSN 1439-4227, 1439-7633. DOI 10.1002/cbic.202100363.

GUINNEY, J., DIENSTMANN, R., WANG, X., DE REYNIÈS, A., SCHLICKER, A., SONESON, C., MARISA, L., ROEPMAN, P., NYAMUNDANDA, G., ANGELINO, P., BOT, B.M., MORRIS, J.S., SIMON, I.M., GERSTER, S., FESSLER, E., DE SOUSA E MELO, F., MISSIAGLIA, E., RAMAY, H., BARRAS, D., HOMICKO, K., MARU, D., MANYAM, G.C., BROOME, B., BOIGE, V., PEREZ-VILLAMIL, B., LADERAS, T., SALAZAR, R., GRAY, J.W., HANAHAN, D., TABERNERO, J., BERNARDS, R., FRIEND, S.H., LAURENT-PUIG, P., MEDEMA, J.P., SADANANDAM, A., WESSELS, L., DE LORENZI, M., KOPETZ, S., VERMEULEN, L. y TEJPAR, S., 2015. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, vol. 21, no. 11, pp. 1350-1356. ISSN 1546-170X. DOI 10.1038/nm.3967.

HÄNZELMANN, S., CASTELO, R. y GUINNEY, J., 2013. GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-Seq data. *BMC Bioinformatics*, vol. 14, no. 1, pp. 7. ISSN 1471-2105. DOI 10.1186/1471-2105-14-7.

HENEGHAN, J.F., AKHAVEIN, A., SALAS, M.J., SHMUKLER, B.E., KARNISKI, L.P., VANDORPE, D.H. y ALPER, S.L., 2010. Regulated transport of sulfate and oxalate by SLC26A2/DTDST. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, vol. 298, no. 6, pp. C1363-C1375. ISSN 0363-6143, 1522-1563. DOI 10.1152/ajpcell.00004.2010.

HERRERA-GÓMEZ, R.G., GRECEA, M., GALLOIS, C., BOIGE, V., PAUTIER, P., PISTILLI, B., PLANCHARD, D., MALKA, D., DUCREUX, M. y MIR, O., 2022. Safety and Efficacy of Bevacizumab in Cancer Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Cancers*, vol. 14, no. 12, pp. 2914. ISSN 2072-6694. DOI 10.3390/cancers14122914.

HIEMSTRA, P.S., 2006. DEFENSINS. *Encyclopedia of Respiratory Medicine* [en línea]. S.l.: Elsevier, pp. 7-10. [Consulta: 26 mayo 2025]. ISBN 978-0-12-370879-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0123708796001101>.

HOKAMA, A., MIZOGUCHI, E. y MIZOGUCHI, A., 2008. Roles of galectins in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 33, pp. 5133. ISSN 1007-9327. DOI 10.3748/wjg.14.5133.

HOLUBAR, S.D., LIGHTNER, A.L., POYLIN, V., VOGEL, J.D., GAERTNER, W., DAVIS, B., DAVIS, K.G., MAHADEVAN, U., SHAH, S.A., KANE, S.V., STEELE, S.R., PAQUETTE, I.M., FEINGOLD, D.L., y PREPARED ON BEHALF OF THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF COLON AND RECTAL SURGEONS, 2021. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, vol. 64, no. 7, pp. 783-804. ISSN 0012-3706. DOI 10.1097/DCR.0000000000002037.

HOMMA, Y., HIRAGI, S. y FUKUDA, M., 2021. Rab family of small GTPases: an updated view on their regulation and functions. *The FEBS Journal*, vol. 288, no. 1, pp. 36-55. ISSN 1742-464X, 1742-4658. DOI 10.1111/febs.15453.

HOSSAIN, Md.S., KARUNIAWATI, H., JAIROUN, A.A., URBI, Z., OOI, D.J., JOHN, A., LIM, Y.C., KIBRIA, K.M.K., MOHIUDDIN, A.K.M., MING, L.C., GOH, K.W. y HADI, M.A., 2022. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers*, vol. 14, no. 7, pp. 1732. ISSN 2072-6694. DOI 10.3390/cancers14071732.

HOU, J.-J., DING, L., YANG, T., YANG, Y.-F., JIN, Y.-P., ZHANG, X.-P., MA, A.-H. y QIN, Y.-H., 2024. The proteolytic activity in inflammatory bowel disease: insight from gut microbiota. *Microbial Pathogenesis*, vol. 188, pp. 106560. ISSN 0882-4010. DOI 10.1016/j.micpath.2024.106560.

HUANG, D.W., SHERMAN, B.T. y LEMPICKI, R.A., 2009. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Research*, vol. 37, no. 1, pp. 1-13. ISSN 1362-4962, 0305-1048. DOI 10.1093/nar/gkn923.

HUANG, T.-X., HUANG, H.-S., DONG, S.-W., CHEN, J.-Y., ZHANG, B., LI, H.-H., ZHANG, T.-T., XIE, Q., LONG, Q.-Y., YANG, Y., HUANG, L.-Y., ZHAO, P., BI, J., LU, X.-F., PAN, F., ZOU, C. y FU, L., 2024. ATP6V0A1-dependent cholesterol absorption in colorectal cancer cells triggers immunosuppressive signaling to inactivate memory CD8+ T cells. *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, pp. 5680. ISSN 2041-1723. DOI 10.1038/s41467-024-50077-7.

HUANG, Y.-F., AOKI, K., AKASE, S., ISHIHARA, M., LIU, Y.-S., YANG, G., KIZUKA, Y., MIZUMOTO, S., TIEMEYER, M., GAO, X.-D., AOKI-KINOSHITA, K.F. y FUJITA, M., 2021. Global mapping of glycosylation pathways in human-derived cells. *Developmental Cell*, vol. 56, no. 8, pp. 1195- 1209.e7. ISSN 15345807. DOI 10.1016/j.devcel.2021.02.023.

HUANG, Y.-L., CHASSARD, C., HAUSMANN, M., VON ITZSTEIN, M. y HENNET, T., 2015. Sialic acid catabolism drives intestinal inflammation and microbial dysbiosis in mice. *Nature Communications*, vol. 6, no. 1, pp. 8141. ISSN 2041-1723. DOI 10.1038/ncomms9141.

HUBER, W., CAREY, V.J., GENTLEMAN, R., ANDERS, S., CARLSON, M., CARVALHO, B.S., BRAVO, H.C., DAVIS, S., GATTO, L., GIRKE, T., GOTTARDO, R., HAHNE, F., HANSEN, K.D., IRIZARRY, R.A., LAWRENCE, M., LOVE, M.I., MACDONALD, J., OBENCHAIN, V., OLEŚ, A.K., PAGÈS, H., REYES, A., SHANNON, P., SMYTH, G.K., TENENBAUM, D., WALDRON, L. y MORGAN, M., 2015. Orchestrating high-throughput genomic analysis with Bioconductor. *Nature Methods*, vol. 12, no. 2, pp. 115-121. ISSN 1548-7091, 1548-7105. DOI 10.1038/nmeth.3252.

HUGO, W., ZARETSKY, J.M., SUN, L., SONG, C., MORENO, B.H., HU-LIESKOVAN, S., BERENT-MAOZ, B., PANG, J., CHMIELOWSKI, B., CHERRY, G., SEJA, E., LOMELI, S., KONG, X., KELLEY, M.C., SOSMAN, J.A., JOHNSON, D.B., RIBAS, A. y LO, R.S., 2016. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell*, vol. 165, no. 1, pp. 35-44. ISSN 1097-4172. DOI 10.1016/j.cell.2016.02.065.

HUNG, M.-S., CHEN, I.-C., LIN, P.-Y., LUNG, J.-H., LI, Y.-C., LIN, Y.-C., YANG, C.-T. y TSAI, Y.-H., 2016. Epidermal growth factor receptor mutation enhances expression of vascular endothelial growth factor in lung cancer. *Oncology Letters*, vol. 12, no. 6, pp. 4598-4604. ISSN 1792-1074, 1792-1082. DOI 10.3892/ol.2016.5287.

JABERI, S.A., COHEN, A., D'SOUZA, C., ABDULRAZZAQ, Y.M., OJHA, S., BASTAKI, S. y ADEGHATE, E.A., 2021. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 142, pp. 112002. ISSN 07533322. DOI 10.1016/j.biopha.2021.112002.

JOHANNES, L., JACOB, R. y LEFFLER, H., 2018. Galectins at a glance. *Journal of Cell Science*, vol. 131, no. 9, pp. jcs208884. ISSN 1477-9137, 0021-9533. DOI 10.1242/jcs.208884.

JOJA, M., GRANT, E.T. y DESAI, M.S., 2025. Living on the edge: Mucus-associated microbes in the colon. *Mucosal Immunology*, pp. S1933021925000418. ISSN 19330219. DOI 10.1016/j.mucimm.2025.04.003.

KAŁUŻNA, A., OLCZYK, P. y KOMOSIŃSKA-VASSEV, K., 2022. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Pathogenesis and Development of the Inflammatory Response in Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 11, no. 2, pp. 400. ISSN 2077-0383. DOI 10.3390/jcm11020400.

KANG, M. y MARTIN, A., 2017. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Seminars in Immunology*, vol. 32, pp. 3-13. ISSN 10445323. DOI 10.1016/j.smim.2017.04.003.

KASSAMBARA, A., 2023. *rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests* [en línea]. 1 febrero 2023. S.l.: s.n. [Consulta: 28 mayo 2025]. Disponible en: <https://cran.r-project.org/web/packages/rstatix/index.html>.

KATZENMAIER, E.-M., FUCHS, V., WARNKEN, U., SCHNÖLZER, M., GEBERT, J. y KOPITZ, J., 2019. Deciphering the galectin-12 protein interactome reveals a major impact of galectin-12 on glutamine anaplerosis in colon cancer cells. *Experimental Cell Research*, vol. 379, no. 2, pp. 129-139. ISSN 0014-4827. DOI 10.1016/j.yexcr.2019.03.032.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

KAZ, A.M. y VENU, N., 2025. Diagnostic Methods and Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics*, vol. 15, no. 11, pp. 1303. ISSN 2075-4418. DOI 10.3390/diagnostics15111303.

KELM, M., QUIROS, M., AZCUTIA, V., BOERNER, K., CUMMINGS, R.D., NUSRAT, A., BRAZIL, J.C. y PARKOS, C.A., 2020. Targeting epithelium-expressed sialyl Lewis glycans improves colonic mucosal wound healing and protects against colitis. *JCI Insight*, vol. 5, no. 12, pp. e135843. ISSN 2379-3708. DOI 10.1172/jci.insight.135843.

KLINKEN, B.J.-W.V., WAL, J.-W.G.V. der, EINERHAND, A.W.C., BÜLLER, H.A. y DEKKER, J., 1999. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut*, vol. 44, no. 3, pp. 387-393. ISSN 0017-5749, 1468-3288. DOI 10.1136/gut.44.3.387.

KOLDE, R., 2025. *pheatmap: Pretty Heatmaps* [en línea]. R. 2025. S.l.: s.n. Disponible en: <https://github.com/raivokolde/pheatmap>.

KUDELKA, M.R., STOWELL, S.R., CUMMINGS, R.D. y NEISH, A.S., 2020. Intestinal epithelial glycosylation in homeostasis and gut microbiota interactions in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 17, no. 10, pp. 597-617. ISSN 1759-5045, 1759-5053. DOI 10.1038/s41575-020-0331-7.

KUFE, D.W., 2009. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nature Reviews Cancer*, vol. 9, no. 12, pp. 874-885. ISSN 1474-175X, 1474-1768. DOI 10.1038/nrc2761.

LANZILLOTA, R.G., 2022. *Búsqueda de glico-biomarcadores para la estratificación de pacientes en enfermedades inflamatorias intestinales*. Tesina de Licenciatura. S.l.: Universidad Argentina de la Empresa.

LE BERRE, C., HONAP, S. y PEYRIN-BIROULET, L., 2023. Ulcerative colitis. *The Lancet*, vol. 402, no. 10401, pp. 571-584. ISSN 01406736. DOI 10.1016/S0140-6736(23)00966-2.

LE, D.T., URAM, J.N., WANG, H., BARTLETT, B.R., KEMBERLING, H., EYRING, A.D., SKORA, A.D., LUBER, B.S., AZAD, N.S., LAHERU, D., BIEDRZYCKI, B., DONEOWER, R.C., ZAHEER, A., FISHER, G.A., CROCENZI, T.S., LEE, J.J., DUFFY, S.M., GOLDBERG, R.M., DE LA CHAPELLE, A., KOSHIJI, M., BHAIJEE, F., HUEBNER, T., HRUBAN, R.H., WOOD, L.D., CUKA, N., PARDOLL, D.M., PAPADOPoulos, N., KINZLER, K.W., ZHOU, S., CORNISH, T.C., TAUBE, J.M., ANDERS, R.A., ESHLEMAN, J.R., VOGELSTEIN, B. y DIAZ, L.A., 2015. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 26, pp. 2509-2520. ISSN 1533-4406. DOI 10.1056/NEJMoa1500596.

LEITE-GOMES, E., DIAS, A.M., AZEVEDO, C.M., SANTOS-PEREIRA, B., MAGALHÃES, M., GARRIDO, M., AMORIM, R., LAGO, P., MARCOS-PINTO, R. y PINHO, S.S., 2022. Bringing to Light the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mucosal Glycosylation as a Key Player. *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 28, no. 6, pp. 947-962. ISSN 1078-0998. DOI 10.1093/ibd/izab291.

LEPPKES, M. y NEURATH, M.F., 2020. Cytokines in inflammatory bowel diseases – Update 2020. *Pharmacological Research*, vol. 158, pp. 104835. ISSN 10436618. DOI 10.1016/j.phrs.2020.104835.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

LEWANDOWSKA, A., RUDZKI, G., LEWANDOWSKI, T., STRYJKOWSKA-GÓRA, A. y RUDZKI, S., 2022. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*, vol. 29, pp. 10732748211056692. ISSN 1073-2748, 1526-2359. DOI 10.1177/10732748211056692.

LEY, K., 2003. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends in Molecular Medicine*, vol. 9, no. 6, pp. 263-268. ISSN 14714914. DOI 10.1016/S1471-4914(03)00071-6.

LI, J., JI, Y., CHEN, N., DAI, L. y DENG, H., 2023. Colitis-associated carcinogenesis: crosstalk between tumors, immune cells and gut microbiota. *Cell & Bioscience*, vol. 13, no. 1, pp. 194. ISSN 2045-3701. DOI 10.1186/s13578-023-01139-8.

LIBERZON, A., SUBRAMANIAN, A., PINCHBACK, R., THORVALDSDÓTTIR, H., TAMAYO, P. y MESIROV, J.P., 2011. Molecular signatures database (MSigDB) 3.0. *Bioinformatics*, vol. 27, no. 12, pp. 1739-1740. ISSN 1367-4811, 1367-4803. DOI 10.1093/bioinformatics/btr260.

LIN, A., ZHANG, J. y LUO, P., 2020. Crosstalk Between the MSI Status and Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, vol. 11, pp. 2039. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2020.02039.

LIU, F.-T. y RABINOVICH, G.A., 2005. Galectins as modulators of tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, vol. 5, no. 1, pp. 29-41. ISSN 1474-1768. DOI 10.1038/nrc1527.

LIU, H., PATEL, N.R., WALTER, L., INGERSOLL, S., SITARAMAN, S.V. y GARG, P., 2013. Constitutive expression of MMP9 in intestinal epithelium worsens murine acute colitis and is associated with increased levels of proinflammatory cytokine KC. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 304, no. 9, pp. G793-G803. ISSN 0193-1857, 1522-1547. DOI 10.1152/ajpgi.00249.2012.

LOW, D., SUBRAMANIAM, R., LIN, L., AOMATSU, T., MIZOGUCHI, A., NG, A., DEGRUTTOLA, A.K., LEE, C.G., ELIAS, J.A., ANDOH, A., MINO-KENUDSON, M. y MIZOGUCHI, E., 2015. Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9. *Oncotarget*, vol. 6, no. 34, pp. 36535-36550. ISSN 1949-2553. DOI 10.18632/oncotarget.5440.

LU, Y., SU, Y., WANG, N., LI, D., ZHANG, H. y XU, H., 2024. Identification of O-glycosylation related genes and subtypes in ulcerative colitis based on machine learning. En: A. PANDEY (ed.), *PLOS ONE*, vol. 19, no. 12, pp. e0311495. ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/journal.pone.0311495.

LYNCH, W.D. y HSU, R., 2023. Ulcerative Colitis. *StatPearls* [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, [Consulta: 28 junio 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>. NBK459282

MALLER, S.M., 2019. *Circuitos regulatorios mediados por galectina-12 en la interacción entre el tejido adiposo y programas de vascularización* [en línea]. Tesis Doctoral. S.I.: Universidad de Buenos Aires - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Disponible en: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n6766_Maller.pdf.

MALLER, S.M., CAGNONI, A.J., BANNOUD, N., SIGAUT, L., PÉREZ SÁEZ, J.M., PIETRASANTA, L.I., YANG, R., LIU, F., CROCI, D.O., DI LELLA, S., SUNDBLAD, V., RABINOVICH, G.A. y MARIÑO, K.V., 2020. An adipose tissue galectin controls endothelial cell function via preferential recognition of 3-fucosylated glycans. *The FASEB Journal*, vol. 34, no. 1, pp. 735-753. ISSN 0892-6638, 1530-6860. DOI 10.1096/fj.201901817r.

MAMOOR, S., 2023. *Differential expression of SLC26A2 in colorectal cancer*. [en línea]. 8 marzo 2023. S.l.: Center for Open Science. [Consulta: 16 julio 2025]. Disponible en: <https://osf.io/5hdnv>.

MARIÑO, K., SALDOVA, R., ADAMCZYK, B. y RUDD, P.M., 2011. Changes in Serum N-Glycosylation Profiles: Functional Significance and Potential for Diagnostics. En: A. PILAR RAUTER y T. LINDHORST (eds.), *Carbohydrate Chemistry* [en línea]. 1. S.l.: The Royal Society of Chemistry, pp. 57-93. [Consulta: 26 mayo 2025]. ISBN 978-1-84973-154-6. Disponible en: <https://books.rsc.org/books/monograph/1911/chapter-abstract/2511990/>.

MARIÑO, K.V., CAGNONI, A.J., CROCI, D.O. y RABINOVICH, G.A., 2023. Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 22, no. 4, pp. 295-316. ISSN 1474-1776, 1474-1784. DOI 10.1038/s41573-023-00636-2.

MARKOWITZ, S.D. y BERTAGNOLLI, M.M., 2009. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 25, pp. 2449-2460. ISSN 1533-4406. DOI 10.1056/NEJMra0804588.

MÁRMOL, I., SÁNCHEZ-DE-DIEGO, C., PRADILLA DIESTE, A., CERRADA, E. y RODRIGUEZ YOLDI, M., 2017. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 1, pp. 197. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms18010197.

MASSARO, M., 2025. *El eje Galectina-4-glicanos y su relevancia en inflamación intestinal*. S.l.: Universidad de Buenos Aires - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.

MAZUR, M., WŁODARCZYK, J., ŚWIERCZYŃSKI, M., KORDEK, R., GRZYBOWSKI, M.M., OLCZAK, J. y FICHNA, J., 2022. The Anti-Inflammatory Effect of Acidic Mammalian Chitinase Inhibitor OAT-177 in DSS-Induced Mouse Model of Colitis. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 4, pp. 2159. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms23042159.

MAZZEO, C.A., 2021. *Búsqueda de marcadores glicoinmunológicos para prognosis y tratamiento de cáncer colorrectal*. S.l.: Universidad Argentina de la Empresa.

MCGRANAHAN, N., FURNESS, A.J.S., ROSENTHAL, R., RAMSKOV, S., LYNGAA, R., SAINI, S.K., JAMAL-HANJANI, M., WILSON, G.A., BIRKBAK, N.J., HILEY, C.T., WATKINS, T.B.K., SHAFI, S., MURUGAESU, N., MITTER, R., AKARCA, A.U., LINARES, J., MARAFIOTI, T., HENRY, J.Y., VAN ALLEN, E.M., MIAO, D., SCHILLING, B., SCHADENDORF, D., GARRAWAY, L.A., MAKAROV, V., RIZVI, N.A., SNYDER, A., HELLMANN, M.D., MERGHOUB, T., WOLCHOK, J.D., SHUKLA, S.A., WU, C.J., PEGGS, K.S., CHAN, T.A., HADRUP, S.R., QUEZADA, S.A. y SWANTON, C., 2016. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science (New York, N.Y.)*, vol. 351, no. 6280, pp. 1463-1469. ISSN 1095-9203. DOI 10.1126/science.aaf1490.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

MIZOGUCHI, E., 2006. Chitinase 3-Like-1 Exacerbates Intestinal Inflammation by Enhancing Bacterial Adhesion and Invasion in Colonic Epithelial Cells. *Gastroenterology*, vol. 130, no. 2, pp. 398-411. ISSN 00165085. DOI 10.1053/j.gastro.2005.12.007.

MOROSI, L.G., CUTINE, A.M., CAGNONI, A.J., MANSELLE-COCCO, M.N., CROCI, D.O., MERLO, J.P., MORALES, R.M., MAY, M., PÉREZ-SÁEZ, J.M., GIROTTI, M.R., MÉNDEZ-HUERGO, S.P., PUCCI, B., GIL, A.H., HUERNOS, S.P., DOCENA, G.H., SAMBUELLI, A.M., TOSCANO, M.A., RABINOVICH, G.A. y MARÍÑO, K.V., 2021. Control of intestinal inflammation by glycosylation-dependent lectin-driven immunoregulatory circuits. *Science Advances*, vol. 7, no. 25, pp. eabf8630. DOI 10.1126/sciadv.abf8630.

MUNKHOLM, P., 2003. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 18, no. s2, pp. 1-5. ISSN 0269-2813, 1365-2036. DOI 10.1046/j.1365-2036.18.s2.2.x.

MUNKLEY, J. y ELLIOTT, D.J., 2016. Hallmarks of glycosylation in cancer. *Oncotarget*, vol. 7, no. 23, pp. 35478-35489. ISSN 1949-2553. DOI 10.18632/oncotarget.8155.

MURNANE, M.J., CAI, J., SHUJA, S., MCANENY, D. y WILLETT, J.B., 2011. Active matrix metalloproteinase-2 activity discriminates colonic mucosa, adenomas with and without high-grade dysplasia, and cancers. *Human Pathology*, vol. 42, no. 5, pp. 688-701. ISSN 0046-8177. DOI 10.1016/j.humpath.2010.08.021.

NAKAMURA, K., YAMASHITA, K., SAWAKI, H., WARAYA, M., KATOH, H., NAKAYAMA, N., KAWAMATA, H., NISHIMIYA, H., EMA, A., NARIMATSU, H. y WATANABE, M., 2015. Aberrant methylation of GCNT2 is tightly related to lymph node metastasis of primary CRC. *Anticancer Research*, vol. 35, no. 3, pp. 1411-1421. ISSN 1791-7530.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2025. National Center for Biotechnology Information. [en línea]. [Consulta: 6 julio 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

NEURATH, M.F., 2014. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, vol. 14, no. 5, pp. 329-342. ISSN 1474-1733, 1474-1741. DOI 10.1038/nri3661.

NISHIHARA, Y., OGINO, H., TANAKA, M., IHARA, E., FUKAURA, K., NISHIOKA, K., CHINEN, T., TANAKA, Y., NAKAYAMA, J., KANG, D. y OGAWA, Y., 2021. Mucosa-associated gut microbiota reflects clinical course of ulcerative colitis. *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, pp. 13743. ISSN 2045-2322. DOI 10.1038/s41598-021-92870-0.

OHANA, E., SHCHEYNIKOV, N., PARK, M. y MUALLEM, S., 2012. Solute Carrier Family 26 Member a2 (Slc26a2) Protein Functions as an Electroneutral SO₄2-/OH-/Cl- Exchanger Regulated by Extracellular Cl-. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 287, no. 7, pp. 5122-5132. ISSN 00219258. DOI 10.1074/jbc.M111.297192.

ORDÁS, I., ECKMANN, L., TALAMINI, M., BAUMGART, D.C. y SANDBORN, W.J., 2012. Ulcerative colitis. *The Lancet*, vol. 380, no. 9853, pp. 1606-1619. ISSN 01406736. DOI 10.1016/S0140-6736(12)60150-0.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

OTÁLORA-OTÁLORA, B.A., PAYÁN-GÓMEZ, C., LÓPEZ-RIVERA, J.J., PEDROZA-ACONCHA, N.B., ARBOLEDA-MOJICA, S.L., ARISTIZÁBAL-GUZMÁN, C., ISAZA-RUGET, M.A. y ÁLVAREZ-MORENO, C.A., 2024. Interplay of Transcriptomic Regulation, Microbiota, and Signaling Pathways in Lung and Gut Inflammation-Induced Tumorigenesis. *Cells*, vol. 14, no. 1, pp. 1. ISSN 2073-4409. DOI 10.3390/cells14010001.

PAPA-GOBBI, R., MUGLIA, C.I., ROCCA, A., CURCIARELLO, R., SAMBUELLI, A.M., YANTORNO, M., CORREA, G., MOROSI, L.G., DI SABATINO, A., BIANCHERI, P., MACDONALD, T.T., TOSCANO, M.A., MARIÑO, K.V., RABINOVICH, G.A. y DOCENA, G.H., 2021. Spatiotemporal regulation of galectin-1-induced T-cell death in lamina propria from Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Apoptosis*, vol. 26, no. 5-6, pp. 323-337. ISSN 1360-8185, 1573-675X. DOI 10.1007/s10495-021-01675-z.

PAPAMICHAEL, D., AUDISIO, R.A., GLIMELIUS, B., DE GRAMONT, A., GLYNNE-JONES, R., HALLER, D., KÖHNE, C.-H., ROSTOFT, S., LEMMENS, V., MITRY, E., RUTTEN, H., SARGENT, D., SASTRE, J., SEYMOUR, M., STARLING, N., VAN CUTSEM, E. y AAPRO, M., 2015. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Annals of Oncology*, vol. 26, no. 3, pp. 463-476. ISSN 09237534. DOI 10.1093/annonc/mdu253.

PARANG, B., BARRETT, C.W. y WILLIAMS, C.S., 2016. AOM/DSS Model of Colitis-Associated Cancer. En: A.I. IVANOV (ed.), *Gastrointestinal Physiology and Diseases* [en línea]. New York, NY: Springer New York, Methods in Molecular Biology, pp. 297-307. [Consulta: 30 junio 2025]. ISBN 978-1-4939-3601-4. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3603-8_26.

PATEL, A., 2015. Field cancerisation in colorectal cancer: A new frontier or pastures past? *World Journal of Gastroenterology*, vol. 21, no. 13, pp. 3763. ISSN 1007-9327. DOI 10.3748/wjg.v21.i13.3763.

PEKOW, J., DOUGHERTY, U., HUANG, Y., GOMETZ, E., NATHANSON, J., COHEN, G., LEVY, S., KOCHERGINSKY, M., VENU, N., WESTERHOFF, M., HART, J., NOFFSINGER, A.E., HANAUER, S.B., HURST, R.D., FICHERA, A., JOSEPH, L.J., LIU, Q. y BISSONNETTE, M., 2013. Gene signature distinguishes patients with chronic ulcerative colitis harboring remote neoplastic lesions. *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 19, no. 3, pp. 461-470. ISSN 1536-4844. DOI 10.1097/MIB.0b013e3182802bac.

PÉREZ, A., ANDRADE-DA-COSTA, J., DE SOUZA, W., DE SOUZA FERREIRA, M., BORONI, M., DE OLIVEIRA, I., FREIRE-NETO, C., FERNANDES, P., DE LANNA, C., SOUZA-SANTOS, P., MORGADO-DIAZ, J. y DE-FREITAS-JUNIOR, J.C., 2020. N-glycosylation and receptor tyrosine kinase signaling affect claudin-3 levels in colorectal cancer cells. *Oncology Reports* [en línea], [Consulta: 2 julio 2025]. ISSN 1021-335X, 1791-2431. DOI 10.3892/or.2020.7727. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2020.7727>.

PEREZ, M., CHAKRABORTY, A., LAU, L.S., MOHAMMED, N.B.B. y DIMITROFF, C.J., 2021. Melanoma-associated glycosyltransferase GCNT2 as an emerging biomarker and therapeutic target. *The British Journal of Dermatology*, vol. 185, no. 2, pp. 294-301. ISSN 1365-2133. DOI 10.1111/bjd.19891.

PERŠE, M. y CERAR, A., 2012. Dextran Sodium Sulphate Colitis Mouse Model: Traps and Tricks. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2012, pp. 1-13. ISSN 1110-7243, 1110-7251. DOI 10.1155/2012/718617.

PINHO, S.S. y RABINOVICH, G.A., 2025. The glycoimmune landscape in health and disease. *Seminars in Immunology*, vol. 78, pp. 101965. ISSN 10445323. DOI 10.1016/j.smim.2025.101965.

PLANELL, N., LOZANO, J.J., MORA-BUCH, R., MASAMUNT, M.C., JIMENO, M., ORDÁS, I., ESTELLER, M., RICART, E., PIQUÉ, J.M., PANÉS, J. y SALAS, A., 2013. Transcriptional analysis of the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis in remission reveals lasting epithelial cell alterations. *Gut*, vol. 62, no. 7, pp. 967-976. ISSN 0017-5749, 1468-3288. DOI 10.1136/gutjnl-2012-303333.

POLOSUKHINA, D., SINGH, K., ASIM, M., BARRY, D.P., ALLAMAN, M.M., HARDBOWER, D.M., PIAZUELO, M.B., WASHINGTON, M.K., GOBERT, A.P., WILSON, K.T. y COBURN, L.A., 2021. CCL11 exacerbates colitis and inflammation-associated colon tumorigenesis. *Oncogene*, vol. 40, no. 47, pp. 6540-6546. ISSN 0950-9232, 1476-5594. DOI 10.1038/s41388-021-02046-3.

PONCELET, L., DUMONT, J.-E., MIOT, F. y DE DEKEN, X., 2019. The Dual Oxidase Duox2 stabilized with DuoxA2 in an enzymatic complex at the surface of the cell produces extracellular H₂O₂ able to induce DNA damage in an inducible cellular model. *Experimental Cell Research*, vol. 384, no. 1, pp. 111620. ISSN 00144827. DOI 10.1016/j.yexcr.2019.111620.

POPOV, J., CAPUTI, V., NANDEESHA, N., RODRIGUEZ, D.A. y PAI, N., 2021. Microbiota-Immune Interactions in Ulcerative Colitis and Colitis Associated Cancer and Emerging Microbiota-Based Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 21, pp. 11365. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms222111365.

PORTER, R.J., ARENDS, M.J., CHURCHHOUSE, A.M.D. y DIN, S., 2021. Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancer: Translational Risks from Mechanisms to Medicines. *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 15, no. 12, pp. 2131-2141. ISSN 1873-9946, 1876-4479. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjab102.

POSIT PBC, 2025. *rstudio/shiny* [en línea]. R. 27 mayo 2025. S.l.: RStudio. [Consulta: 27 mayo 2025]. Disponible en: <https://github.com/rstudio/shiny>.

QIAN, L., HU, S., ZHAO, H., HAN, Y., DAI, C., ZAN, X., ZHI, Q. y XU, C., 2025. The Diagnostic Significance of SLC26A2 and Its Potential Role in Ulcerative Colitis. *Biomedicines*, vol. 13, no. 2, pp. 461. ISSN 2227-9059. DOI 10.3390/biomedicines13020461.

QIAO, Q., BAI, R., SONG, W., GAO, H., ZHANG, M., LU, J., HONG, M., ZHANG, X., SUN, P., ZHANG, Q. y ZHAO, P., 2021. Human α -defensin 5 suppressed colon cancer growth by targeting PI3K pathway. *Experimental Cell Research*, vol. 407, no. 2, pp. 112809. ISSN 00144827. DOI 10.1016/j.yexcr.2021.112809.

QIU, Z., WANG, Y., ZHANG, Z., QIN, R., PENG, Y., TANG, W., XI, Y., TIAN, G. y ZHANG, Y., 2022. Roles of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in colorectal cancer: expression, functions, prognosis, tumorigenesis, polymorphisms and therapeutic implications. *Frontiers in Oncology* [en línea], vol. 12. [Consulta: 8 julio 2025]. ISSN 2234-943X. DOI

10.3389/fonc.2022.1052672. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1052672/full>.

R CORE TEAM, 2025. *stats: The R Stats Package* [en línea]. R. 2025. S.l.: s.n. Disponible en: <https://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/library/stats/html/00Index.html>.

RA, H.-J., HARJU-BAKER, S., ZHANG, F., LINHARDT, R.J., WILSON, C.L. y PARKS, W.C., 2009. Control of Promatrilysin (MMP7) Activation and Substrate-specific Activity by Sulfated Glycosaminoglycans. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, no. 41, pp. 27924-27932. ISSN 00219258. DOI 10.1074/jbc.M109.035147.

RADZIEJEWSKA, I., 2024. Tumor-associated carbohydrate antigens of MUC1 – Implication in cancer development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 174, pp. 116619. ISSN 07533322. DOI 10.1016/j.biopha.2024.116619.

RAMASUNDARA, M., LEACH, S.T., LEMBERG, D.A. y DAY, A.S., 2009. Defensins and inflammation: The role of defensins in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 24, no. 2, pp. 202-208. ISSN 0815-9319, 1440-1746. DOI 10.1111/j.1440-1746.2008.05772.x.

RAUSCH, P., REHMAN, A., KÜNZEL, S., HÄSLER, R., OTT, S.J., SCHREIBER, S., ROSENSTIEL, P., FRANKE, A. y BAINES, J.F., 2011. Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and *FUT2* (*Secretor*) genotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 47, pp. 19030-19035. ISSN 0027-8424, 1091-6490. DOI 10.1073/pnas.1106408108.

REILY, C., STEWART, T.J., RENFROW, M.B. y NOVAK, J., 2019. Glycosylation in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, vol. 15, no. 6, pp. 346-366. ISSN 1759-5061, 1759-507X. DOI 10.1038/s41581-019-0129-4.

RIAZ, N., MORRIS, L., HAVEL, J.J., MAKAROV, V., DESRICHARD, A. y CHAN, T.A., 2016. The role of neoantigens in response to immune checkpoint blockade. *International Immunology*, vol. 28, no. 8, pp. 411-419. ISSN 1460-2377, 0953-8178. DOI 10.1093/intimm/dxw019.

RITCHIE, M.E., PHIPSON, B., WU, D., HU, Y., LAW, C.W., SHI, W. y SMYTH, G.K., 2015. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Research*, vol. 43, no. 7, pp. e47-e47. ISSN 1362-4962, 0305-1048. DOI 10.1093/nar/gkv007.

RIZVI, N.A., HELLMANN, M.D., SNYDER, A., KVISTBORG, P., MAKAROV, V., HAVEL, J.J., LEE, W., YUAN, J., WONG, P., HO, T.S., MILLER, M.L., REKHTMAN, N., MOREIRA, A.L., IBRAHIM, F., BRUGGEMAN, C., GASMI, B., ZAPPASODI, R., MAEDA, Y., SANDER, C., GARON, E.B., MERGHOUB, T., WOLCHOK, J.D., SCHUMACHER, T.N. y CHAN, T.A., 2015. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science (New York, N.Y.)*, vol. 348, no. 6230, pp. 124-128. ISSN 1095-9203. DOI 10.1126/science.aaa1348.

RODA, G., NARULA, N., PINOTTI, R., SKAMNELOS, A., KATSANOS, K.H., UNGARO, R., BURISCH, J., TORRES, J. y COLOMBEL, J. -F., 2017. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology &*

Therapeutics, vol. 45, no. 12, pp. 1481-1492. ISSN 0269-2813, 1365-2036. DOI 10.1111/apt.14063.

ROSENBERG, J.E., HOFFMAN-CENSITS, J., POWLES, T., VAN DER HEIJDEN, M.S., BALAR, A.V., NECCHI, A., DAWSON, N., O'DONNELL, P.H., BALMANOUKIAN, A., LORIOT, Y., SRINIVAS, S., RETZ, M.M., GRIVAS, P., JOSEPH, R.W., GALKSY, M.D., FLEMING, M.T., PETRYLAK, D.P., PEREZ-GRACIA, J.L., BURRIS, H.A., CASTELLANO, D., CANIL, C., BELLMUNT, J., BAJORIN, D., NICKLES, D., BOURGON, R., FRAMPTON, G.M., CUI, N., MARIATHASAN, S., ABIDOYE, O., FINE, G.D. y DREICER, R., 2016. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*, vol. 387, no. 10031, pp. 1909-1920. ISSN 1474-547X. DOI 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.

ROSHANDEL, G., GHASEMI-KEBRIA, F. y MALEKZADEH, R., 2024. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers*, vol. 16, no. 8, pp. 1530. ISSN 2072-6694. DOI 10.3390/cancers16081530.

SABIT, H., PAWLIK, T.M., ABDEL-GHANY, S. y ARNETH, B., 2024. Defensins: Exploring Their Opposing Roles in Colorectal Cancer Progression. *Cancers*, vol. 16, no. 15, pp. 2622. ISSN 2072-6694. DOI 10.3390/cancers16152622.

SALAS CAUDEVILLA, A., 2007. Evaluación de la displasia en las enfermedades digestivas. *Gastroenterología y Hepatología*, vol. 30, no. 10, pp. 602-611. ISSN 0210-5705. DOI 10.1157/13112598.

SAMBUELLI, A.M., NEGREIRA, S., GIL, A., GONCALVES, S., CHAVERO, P., TIRADO, P., BELLICOSO, M. y HUERNOS, S., 2019. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *ACTA Revista Gastroenterológica Latinoamericana* [en línea], vol. 49. ISSN 2469-1119. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2019/Vol-49-S2/Vol49S2.pdf>.

SANÉ, A.T., SEIDMAN, E., PERETTI, N., KLEME, M.L., DELVIN, E., DESLANDRES, C., GAROFALO, C., SPAHIS, S. y LEVY, E., 2017. Understanding Chylomicron Retention Disease Through Sar1b Gtpase Gene Disruption: Insight From Cell Culture. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 37, no. 12, pp. 2243-2251. ISSN 1079-5642, 1524-4636. DOI 10.1161/ATVBAHA.117.310121.

SANTANA, P.T., ROSAS, S.L.B., RIBEIRO, B.E., MARINHO, Y. y DE SOUZA, H.S.P., 2022. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 7, pp. 3464. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms23073464.

SATELLI, A., RAO, P.S., THIRUMALA, S. y RAO, U.S., 2011. Galectin-4 functions as a tumor suppressor of human colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, vol. 129, no. 4, pp. 799-809. ISSN 0020-7136, 1097-0215. DOI 10.1002/ijc.25750.

SCHLESSINGER, A., ZATORSKI, N., HUTCHINSON, K. y COLAS, C., 2023. Targeting SLC transporters: small molecules as modulators and therapeutic opportunities. *Trends in*

Biochemical Sciences, vol. 48, no. 9, pp. 801-814. ISSN 09680004. DOI 10.1016/j.tibs.2023.05.011.

SCHROEDER, K.W., TREMAINE, W.J. y ILSTRUP, D.M., 1987. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, vol. 317, no. 26, pp. 1625-1629. ISSN 0028-4793, 1533-4406. DOI 10.1056/NEJM198712243172603.

SCHULTHESS, J., PANDEY, S., CAPITANI, M., RUE-ALBRECHT, K.C., ARNOLD, I., FRANCHINI, F., CHOMKA, A., ILOTT, N.E., JOHNSTON, D.G.W., PIRES, E., MCCULLAGH, J., SANSOM, S.N., ARANCIBIA-CÁRCAMO, C.V., UHLIG, H.H. y POWRIE, F., 2019. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity*, vol. 50, no. 2, pp. 432- 445.e7. ISSN 10747613. DOI 10.1016/j.jimmuni.2018.12.018.

SCHUMACHER, T.N. y SCHREIBER, R.D., 2015. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*, vol. 348, no. 6230, pp. 69-74. DOI 10.1126/science.aaa4971.

SHAN, M., YANG, D., DOU, H. y ZHANG, L., 2019. Fucosylation in cancer biology and its clinical applications. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [en línea]. S.l.: Elsevier, pp. 93-119. [Consulta: 2 julio 2025]. ISBN 978-0-12-817738-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187711731930002X>.

SHI, J., 2007. Defensins and Paneth cells in inflammatory bowel disease: *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 13, no. 10, pp. 1284-1292. ISSN 1078-0998. DOI 10.1002/ibd.20197.

SHI, L., HAN, X., LI, J.-X., LIAO, Y.-T., KOU, F.-S., WANG, Z.-B., SHI, R., ZHAO, X.-J., SUN, Z.-M. y HAO, Y., 2020. Identification of differentially expressed genes in ulcerative colitis and verification in a colitis mouse model by bioinformatics analyses. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 26, no. 39, pp. 5983-5996. ISSN 1007-9327. DOI 10.3748/wjg.v26.i39.5983.

SIEGEL, R.L., MILLER, K.D. y JEMAL, A., 2018. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 68, no. 1, pp. 7-30. ISSN 1542-4863. DOI 10.3322/caac.21442.

SIEVERT, C., 2025. shinyapps.io. *Shiny Apps* [en línea]. [Consulta: 6 julio 2025]. Disponible en: <https://www.shinyapps.io/>.

SILOŞI, I., BOLDEANU, M.V., MOGOANTĂ, S.Ş., GHILUŞI, M., COJOCARU, M., BICIUŞCĂ, V., COJOCARU, I.M., AVRĂMESCĂ, C.S., GHEONEA, D.I., SILOŞI, C.A. y TURCULEANU, A., 2014. Matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) implication in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie*, vol. 55, no. 4, pp. 1317-1324. ISSN 2066-8279.

SILVA, M.C., FERNANDES, Â., OLIVEIRA, M., RESENDE, C., CORREIA, A., DE-FREITAS-JUNIOR, J.C., LAVELLE, A., ANDRADE-DA-COSTA, J., LEANDER, M., XAVIER-FERREIRA, H., BESSA, J., PEREIRA, C., HENRIQUE, R.M., CARNEIRO, F., DINIS-RIBEIRO, M., MARCOS-PINTO, R., LIMA, M., LEPEÑIES, B., SOKOL, H., MACHADO, J.C., VILANOVA, M. y PINHO, S.S., 2020. Glycans as Immune Checkpoints: Removal of Branched N-glycans Enhances Immune Recognition Preventing Cancer

Progression. *Cancer Immunology Research*, vol. 8, no. 11, pp. 1407-1425. ISSN 2326-6066, 2326-6074. DOI 10.1158/2326-6066.CIR-20-0264.

SILVERBERG, M.S., SATSANGI, J., AHMAD, T., ARNOTT, I.D.R., BERNSTEIN, C.N., BRANT, S.R., CAPRILLI, R., COLOMBEL, J.-F., GASCHE, C., GEBOES, K., JEWELL, D.P., KARBAN, A., LOFTUS, E.V., PEÑA, A.S., RIDDELL, R.H., SACHAR, D.B., SCHREIBER, S., STEINHART, A.H., TARGAN, S.R., VERMEIRE, S. y WARREN, B.F., 2005. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*, vol. 19 Suppl A, pp. 5A-36A. ISSN 1916-7237. DOI 10.1155/2005/269076.

ŠIMURINA, M., DE HAAN, N., VUČKOVIĆ, F., KENNEDY, N.A., ŠTAMBUK, J., FALCK, D., TRBOJEVIĆ-AKMAČIĆ, I., CLERC, F., RAZDOROV, G., KHON, A., LATIANO, A., D'INCÀ, R., DANESI, S., TARGAN, S., LANDERS, C., DUBINSKY, M., MCGOVERN, D.P.B., ANNESE, V., WUHRER, M., LAUC, G., CAMPBELL, H., ZOLDOŠ, V., PERMBERTON, I.K., KOLARICH, D., FERNANDES, D.L., THEORODOROU, E., MERRICK, V., SPENCER, D.I., GARDNER, R.A., DORAN, R., SHUBHAKAR, A., BOYAPATI, R., RUDAN, I., LIONETTI, P., KRIŠTIĆ, J., NOVOKMET, M., PUČIĆ-BAKOVIĆ, M., GORNIK, O., ANDRIULLI, A., CANTORO, L., STURNILOLO, G., FIORINO, G., MANETTI, N., ARNOTT, I.D., NOBLE, C.L., LEES, C.W., SHAND, A.G., HO, G.-T., DUNLOP, M.G., MURPHY, L., GIBSON, J., EVENDEN, L., WROBEL, N., GILCHRIST, T., FAWKES, A., KAMMEIJER, G.S.M., VOJTA, A., SAMARŽIJA, I., MARKULIN, D., KLASIĆ, M., DOBRINIĆ, P., AULCHENKO, Y., VAN DEN HEUVE, T., JONKERS, D. y PIERIK, M., 2018. Glycosylation of Immunoglobulin G Associates With Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, vol. 154, no. 5, pp. 1320-1333.e10. ISSN 00165085. DOI 10.1053/j.gastro.2018.01.002.

SINGH, V., KAUR, R., KUMARI, P., PASRICHNA, C. y SINGH, R., 2023. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clinica Chimica Acta*, vol. 548, pp. 117487. ISSN 00098981. DOI 10.1016/j.cca.2023.117487.

SJÖSTEDT, E., ZHONG, W., FAGERBERG, L., KARLSSON, M., MITSIOS, N., ADORI, C., OKSVOLD, P., EDFORS, F., LIMISZEWSKA, A., HIKMET, F., HUANG, J., DU, Y., LIN, L., DONG, Z., YANG, L., LIU, X., JIANG, H., XU, X., WANG, J., YANG, H., BOLUND, L., MARDINOGLU, A., ZHANG, C., VON FEILITZEN, K., LINDSKOG, C., PONTÉN, F., LUO, Y., HÖKFELT, T., UHLÉN, M. y MULDER, J., 2020. An atlas of the protein-coding genes in the human, pig, and mouse brain. *Science*, vol. 367, no. 6482, pp. eaay5947. ISSN 0036-8075, 1095-9203. DOI 10.1126/science.aay5947.

SMITH, B.A.H. y BERTOZZI, C.R., 2021a. Author Correction: The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 20, no. 3, pp. 244-244. ISSN 1474-1776, 1474-1784. DOI 10.1038/s41573-021-00160-1.

SMITH, B.A.H. y BERTOZZI, C.R., 2021b. The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 20, no. 3, pp. 217-243. ISSN 1474-1776, 1474-1784. DOI 10.1038/s41573-020-00093-1.

SNYDER, A., MAKAROV, V., MERGHOUB, T., YUAN, J., ZARETSKY, J.M., DESRICHARD, A., WALSH, L.A., POSTOW, M.A., WONG, P., HO, T.S., HOLLMANN, T.J., BRUGGEMAN, C., KANNAN, K., LI, Y., ELIPENAHЛИ, C., LIU, C., HARBISON, C.T., WANG, L., RIBAS, A., WOLCHOK, J.D. y CHAN, T.A., 2014. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *The New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 23, pp. 2189-2199. ISSN 1533-4406. DOI 10.1056/NEJMoa1406498.

SONG, M., PAN, Q., YANG, J., HE, J., ZENG, J., CHENG, S., HUANG, Y., ZHOU, Z.-Q., ZHU, Q., YANG, C., HAN, Y., TANG, Y., CHEN, H., WENG, D.-S. y XIA, J.-C., 2020. Galectin-3 favours tumour metastasis via the activation of β -catenin signalling in hepatocellular carcinoma. *British Journal of Cancer*, vol. 123, no. 10, pp. 1521-1534. ISSN 0007-0920, 1532-1827. DOI 10.1038/s41416-020-1022-4.

SUBRAMANIAN, A., TAMAYO, P., MOOTHA, V.K., MUKHERJEE, S., EBERT, B.L., GILLETTE, M.A., PAULOVICH, A., POMEROY, S.L., GOLUB, T.R., LANDER, E.S. y MESIROV, J.P., 2005. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. 43, pp. 15545-15550. ISSN 0027-8424, 1091-6490. DOI 10.1073/pnas.0506580102.

SUN, C., WANG, X., HUI, Y., FUKUI, H., WANG, B. y MIWA, H., 2021. The Potential Role of REG Family Proteins in Inflammatory and Inflammation-Associated Diseases of the Gastrointestinal Tract. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 13, pp. 7196. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms22137196.

TAKASAWA, S., TSUCHIDA, C., SAKURAMOTO-TSUCHIDA, S., TAKEDA, M., ITAYA-HIRONAKA, A., YAMAUCHI, A., MISU, M., SHOBATAKE, R., UCHIYAMA, T., MAKINO, M. y OHBAYASHI, C., 2018. Expression of human REG family genes in inflammatory bowel disease and their molecular mechanism. *Immunologic Research*, vol. 66, no. 6, pp. 800-805. ISSN 0257-277X, 1559-0755. DOI 10.1007/s12026-019-9067-2.

TALANDASHTI, R., VAN EK, L., GEHIN, C., XUE, D., MOQADAM, M., GAVIN, A.-C. y REUTER, N., 2024. Membrane specificity of the human cholesterol transfer protein STARD4. *Journal of Molecular Biology*, vol. 436, no. 11, pp. 168572. ISSN 00222836. DOI 10.1016/j.jmb.2024.168572.

TANAKA, T., WARNER, B.M., MICHAEL, D.G., NAKAMURA, H., ODANI, T., YIN, H., ATSUMI, T., NOGUCHI, M. y CHIORINI, J.A., 2022. LAMP3 inhibits autophagy and contributes to cell death by lysosomal membrane permeabilization. *Autophagy*, vol. 18, no. 7, pp. 1629-1647. ISSN 1554-8627, 1554-8635. DOI 10.1080/15548627.2021.1995150.

TANG, A., LI, N., LI, X., YANG, H., WANG, W., ZHANG, L., LI, G., XIONG, W., MA, J. y SHEN, S., 2012. Dynamic activation of the key pathways: linking colitis to colorectal cancer in a mouse model. *Carcinogenesis*, vol. 33, no. 7, pp. 1375-1383. ISSN 1460-2180. DOI 10.1093/carcin/bgs183.

TEN HOORN, S., DE BACK, T.R., SOMMEIJER, D.W. y VERMEULEN, L., 2022. Clinical Value of Consensus Molecular Subtypes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 114, no. 4, pp. 503-516. ISSN 0027-8874, 1460-2105. DOI 10.1093/jnci/djab106.

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2025a. SLC26A2 protein expression summary - The Human Protein Atlas. [en línea]. [Consulta: 9 julio 2025]. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000155850-SLC26A2>.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2025b. Tissue expression of LGALS12 - Summary - The Human Protein Atlas. [en línea]. [Consulta: 6 julio 2025]. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000133317-LGALS12/tissue>.

THERMO FISHER SCIENTIFIC, 2020. *Transcriptome Analysis Console (TAC)* [en línea]. 2020. Carlsbad, CA: s.n. Disponible en: <https://www.thermofisher.com/ar/es/home/life-science/microarray-analysis/microarray-analysis-instruments-software-services/microarray-analysis-software/affymetrix-transcriptome-analysis-console-software.html>.

TOSCANO, M.A., MARTÍNEZ ALLO, V.C., CUTINE, A.M., RABINOVICH, G.A. y MARIÑO, K.V., 2018. Untangling Galectin-Driven Regulatory Circuits in Autoimmune Inflammation. *Trends in Molecular Medicine*, vol. 24, no. 4, pp. 348-363. ISSN 14714914. DOI 10.1016/j.molmed.2018.02.008.

ULLAH, F., PILLAI, A.B., OMAR, N., DIMA, D. y HARICHAND, S., 2023. Early-Onset Colorectal Cancer: Current Insights. *Cancers*, vol. 15, no. 12, pp. 3202. ISSN 2072-6694. DOI 10.3390/cancers15123202.

UZZAN, M., MARTIN, J.C., MESIN, L., LIVANOS, A.E., CASTRO-DOPICO, T., HUANG, R., PETRALIA, F., MAGRI, G., KUMAR, S., ZHAO, Q., ROSENSTEIN, A.K., TOKUYAMA, M., SHARMA, K., UNGARO, R., KOSOY, R., JHA, D., FISCHER, J., SINGH, H., KEIR, M.E., RAMAMOORTHI, N., O'GORMAN, W.E., COHEN, B.L., RAHMAN, A., COSSARINI, F., SEKI, A., LEYRE, L., VAQUERO, S.T., GURUNATHAN, S., GRASSET, E.K., LOSIC, B., DUBINSKY, M., GREENSTEIN, A.J., GOTTLIEB, Z., LEGNANI, P., GEORGE, J., IRIZAR, H., STOJMIROVIC, A., BRODMERKEL, C., KASARKIS, A., SANDS, B.E., FURTADO, G., LIRA, S.A., TUONG, Z.K., KO, H.M., CERUTTI, A., ELSON, C.O., CLATWORTHY, M.R., MERAD, M., SUÁREZ-FARIÑAS, M., ARGAMANN, C., HACKNEY, J.A., VICTORA, G.D., RANDOLPH, G.J., KENIGSBERG, E., COLOMBEL, J.F. y MEHANDRU, S., 2022. Ulcerative colitis is characterized by a plasmablast-skewed humoral response associated with disease activity. *Nature Medicine*, vol. 28, no. 4, pp. 766-779. ISSN 1078-8956, 1546-170X. DOI 10.1038/s41591-022-01680-y.

VAJARIA, B.N. y PATEL, P.S., 2017. Glycosylation: a hallmark of cancer? *Glycoconjugate Journal*, vol. 34, no. 2, pp. 147-156. ISSN 0282-0080, 1573-4986. DOI 10.1007/s10719-016-9755-2.

VAN ALLEN, E.M., MIAO, D., SCHILLING, B., SHUKLA, S.A., BLANK, C., ZIMMER, L., SUCKER, A., HILLEN, U., FOPPEN, M.H.G., GOLDINGER, S.M., UTIKAL, J., HASSEL, J.C., WEIDE, B., KAEHLER, K.C., LOQUAI, C., MOHR, P., GUTZMER, R., DUMMER, R., GABRIEL, S., WU, C.J., SCHADENDORF, D. y GARRAWAY, L.A., 2015. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science (New York, N.Y.)*, vol. 350, no. 6257, pp. 207-211. ISSN 1095-9203. DOI 10.1126/science.aad0095.

VANDEL, J., GHEERAERT, C., STAELS, B., EECKHOUTE, J., LEFEBVRE, P. y DUBOIS-CHEVALIER, J., 2020. GIANT: galaxy-based tool for interactive analysis of transcriptomic data. *Scientific Reports* [en línea], vol. 10, no. 1. [Consulta: 8 julio 2025]. ISSN 2045-2322.

DOI 10.1038/s41598-020-76769-w. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76769-w>.

VARKI, A., 2017. Biological roles of glycans. *Glycobiology*, vol. 27, no. 1, pp. 3-49. ISSN 0959-6658, 1460-2423. DOI 10.1093/glycob/cww086.

VARKI, A., CUMMINGS, R.D., ESKO, J.D., HUDSON H., F., STANLEY, P., BERTOZZI, C.R., HART, G.W. y ETZLER, M.E., 2022. *Essentials of Glycobiology*. 4.^a. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. ISBN 978-1-62182-421-3.

VILLABLANCA, E.J., SELIN, K. y HEDIN, C.R.H., 2022. Mechanisms of mucosal healing: treating inflammatory bowel disease without immunosuppression? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 19, no. 8, pp. 493-507. ISSN 1759-5045, 1759-5053. DOI 10.1038/s41575-022-00604-y.

VISCIDO, A., VALVANO, M., STEFANELLI, G., CAPANNOLO, A., CASTELLINI, C., ONORI, E., CICCONE, A., VERNIA, F. y LATELLA, G., 2022. Systematic review and meta-analysis: the advantage of endoscopic Mayo score 0 over 1 in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1, pp. 92. ISSN 1471-230X. DOI 10.1186/s12876-022-02157-5.

WAN, Y., YANG, L., JIANG, S., QIAN, D. y DUAN, J., 2022. Excessive Apoptosis in Ulcerative Colitis: Crosstalk Between Apoptosis, ROS, ER Stress, and Intestinal Homeostasis. *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 28, no. 4, pp. 639-648. ISSN 1078-0998, 1536-4844. DOI 10.1093/ibd/izab277.

WANG, J., QIAN, J., HU, Y., KONG, X., CHEN, H., SHI, Q., JIANG, L., WU, C., ZOU, W., CHEN, Y., XU, J. y FANG, J.-Y., 2014. ArhGAP30 promotes p53 acetylation and function in colorectal cancer. *Nature Communications*, vol. 5, no. 1, pp. 4735. ISSN 2041-1723. DOI 10.1038/ncomms5735.

WANG, Y., HAN, J., YANG, G., ZHENG, S., ZHOU, G., LIU, X., CAO, X., LI, G., ZHANG, B., XIE, Z., LI, L., ZHANG, M., LI, X., CHEN, M. y ZHANG, S., 2024. Therapeutic potential of the secreted Kazal-type serine protease inhibitor SPINK4 in colitis. *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, pp. 5874. ISSN 2041-1723. DOI 10.1038/s41467-024-50048-y.

WATANABE, T., KOBUNAI, T., TODA, E., KANAZAWA, T., KAZAMA, Y., TANAKA, J., TANAKA, T., YAMAMOTO, Y., HATA, K., KOJIMA, T., YOKOYAMA, T., KONISHI, T., OKAYAMA, Y., SUGIMOTO, Y., OKA, T., SASAKI, S., AJIOKA, Y., MUTO, T. y NAGAWA, H., 2007. Gene expression signature and the prediction of ulcerative colitis-associated colorectal cancer by DNA microarray. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 13, no. 2 Pt 1, pp. 415-420. ISSN 1078-0432. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-06-0753.

WICKHAM, H., 2016. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. 2nd ed. 2016. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer. Use R! ISBN 978-3-319-24277-4. 519.5

WILLIAMS, A.D., KOROLKOVA, O.Y., SAKWE, A.M., GEIGER, T.M., JAMES, S.D., MULDOON, R.L., HERLINE, A.J., GOODWIN, J.S., IZBAN, M.G., WASHINGTON, M.K., SMOOT, D.T., BALLARD, B.R., GAZOULI, M. y M'KOMA, A.E., 2017. Human alpha

defensin 5 is a candidate biomarker to delineate inflammatory bowel disease. *PLOS ONE*, vol. 12, no. 8, pp. e0179710. ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/journal.pone.0179710.

WONG, M.Y., CHEN, K., ANTONOPOULOS, A., KASPER, B.T., DEWAL, M.B., TAYLOR, R.J., WHITTAKER, C.A., HEIN, P.P., DELL, A., GENEREUX, J.C., HASLAM, S.M., MAHAL, L.K. y SHOULDERS, M.D., 2018. XBP1s activation can globally remodel N-glycan structure distribution patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [en línea], vol. 115, no. 43. [Consulta: 30 junio 2025]. ISSN 0027-8424, 1091-6490. DOI 10.1073/pnas.1805425115. Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1805425115>.

WRIGHT, R. y TRUELOVE, S.R., 1966. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *The American Journal of Digestive Diseases*, vol. 11, no. 11, pp. 847-857. ISSN 0002-9211, 1573-2568. DOI 10.1007/BF02233941.

XING, Z., LI, X., HE, J., CHEN, Y., ZHU, L., ZHANG, X., HUANG, Z., TANG, J., GUO, Y. y HE, Y., 2024. OLFM4 modulates intestinal inflammation by promoting IL-22+ILC3 in the gut. *Communications Biology* [en línea], vol. 7, no. 1. [Consulta: 7 julio 2025]. ISSN 2399-3642. DOI 10.1038/s42003-024-06601-y. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s42003-024-06601-y>.

YALCHIN, M., BAKER, A.-M., GRAHAM, T.A. y HART, A., 2021. Predicting Colorectal Cancer Occurrence in IBD. *Cancers*, vol. 13, no. 12, pp. 2908. ISSN 2072-6694. DOI 10.3390/cancers13122908.

YAN, L., 2021. *ggvenn: Draw Venn Diagram by «ggplot2»* [en línea]. 13 enero 2021. S.l.: s.n. [Consulta: 6 julio 2025]. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=ggvenn>.

YANG, C. y MERLIN, D., 2024. Unveiling Colitis: A Journey through the Dextran Sodium Sulfate-induced Model. *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 30, no. 5, pp. 844-853. ISSN 1078-0998, 1536-4844. DOI 10.1093/ibd/izad312.

YANG, H., SHEN, X., WANG, H. y SHUAI, W., 2024. Tumour necrosis factor alpha-induced protein 3-interacting protein 3 overexpression protects against arrhythmogenic remodelling in the heart failure mice. *Europace* [en línea], vol. 27, no. 1. [Consulta: 7 julio 2025]. ISSN 1099-5129, 1532-2092. DOI 10.1093/europace/euaf002. Disponible en: <https://academic.oup.com/europace/article/doi/10.1093/europace/euaf002/7952882>.

YANG, R.-Y., RABINOVICH, G.A. y LIU, F.-T., 2008. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Reviews in Molecular Medicine* [en línea], vol. 10. [Consulta: 8 julio 2025]. ISSN 1462-3994. DOI 10.1017/s1462399408000719. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1462399408000719/type/journal_article.

ZAHN, A., 2007. Aquaporin-8 expression is reduced in ileum and induced in colon of patients with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 13, no. 11, pp. 1687. ISSN 1007-9327. DOI 10.3748/wjg.v13.i11.1687.

ZHANG, C., ZHANG, J., ZHANG, Y., SONG, Z., BIAN, J., YI, H. y MA, Z., 2023. Identifying neutrophil-associated subtypes in ulcerative colitis and confirming neutrophils promote colitis-associated colorectal cancer. *Frontiers in Immunology* [en línea], vol. 14. [Consulta: 21 octubre

2024]. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2023.1095098. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1095098/full>.

ZHANG, L., GALLUP, M., ZLOCK, L., CHEN, Y.T.F., FINKBEINER, W.E. y MCNAMARA, N.A., 2014. Pivotal role of MUC1 glycosylation by cigarette smoke in modulating disruption of airway adherens junctions in vitro. *The Journal of Pathology*, vol. 234, no. 1, pp. 60-73. ISSN 0022-3417, 1096-9896. DOI 10.1002/path.4375.

ZHAO, H., HUANG, M. y JIANG, L., 2023a. Potential Roles and Future Perspectives of Chitinase 3-like 1 in Macrophage Polarization and the Development of Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 22, pp. 16149. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms242216149.

ZHAO, T., SU, Z., LI, Y., ZHANG, X. y YOU, Q., 2020. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 5, no. 1, pp. 201. ISSN 2059-3635. DOI 10.1038/s41392-020-00303-7.

ZHAO, X., LU, M., LIU, Z., ZHANG, M., YUAN, H., DAN, Z., WANG, D., MA, B., YANG, Y., YANG, F., SUN, R., LI, L. y DANG, C., 2023b. Comprehensive analysis of alfa defensin expression and prognosis in human colorectal cancer. *Frontiers in Oncology* [en línea], vol. 12. [Consulta: 8 julio 2025]. ISSN 2234-943X. DOI 10.3389/fonc.2022.974654. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.974654/full>.

ZHOU, C., GAO, Y., DING, P., WU, T. y JI, G., 2023a. The role of CXCL family members in different diseases. *Cell Death Discovery*, vol. 9, no. 1, pp. 212. ISSN 2058-7716. DOI 10.1038/s41420-023-01524-9.

ZHOU, R.W., HARPAZ, N., ITZKOWITZ, S.H. y PARSONS, R.E., 2023b. Molecular mechanisms in colitis-associated colorectal cancer. *Oncogenesis*, vol. 12, no. 1, pp. 48. ISSN 2157-9024. DOI 10.1038/s41389-023-00492-0.

ZHU, L., HAN, J., LI, L., WANG, Y., LI, Y. y ZHANG, S., 2019. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, vol. 10, pp. 1441. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2019.01441.

8. ANEXOS

8.1. Lista de genes glicobiológicos o “glicogenes”

- **Glicogenes generales (877):** ARSA, ARSB, ARSD, ARSL, ARSF, STS, FUCA1, GLA, GLB1, GUSB, HPSE, HPSE2, HEXA, HEXB, GAA, HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, OGA, IDUA, AGA, ASAHI, ASAHL, ACER2, NAAA, CTBS, CTNS, CTSA, GALC, GBA, GM2A, LAMP1, LAMP2, LAMP3, LCT, LIPA, NAGA, SMPD1, MAN1A1, MAN1A2, MAN1B1, MAN1C1, MAN2A1, MAN2A2, MAN2B1, MANBA, NAGLU, NPL, PPBP, SLC17A5, NEU1, NEU2, NEU3, NEU4, GALNS, GNS, IDS, SULF1, SULF2, SGSH, SLC35A1, SLC35A2, SLC35A3, SLC35A4, SLC35A5, SLC35B1, SLC35B2, SLC35B3, SLC35B4, SLC35C1, SLC35C2, SLC35D1, SLC35D2, SLC35D3, SLC35E1, SLC35E2B, SLC35E3, SLC35E4, SLC35F1, SLC35F2, SLC35F3, SLC35F4, SLC35F5, CMAS, CMAHP, FPGT, GALE, GALK1, GALK2, GALT, GFPT1, GFPT2, GMDS, GMPPA, GMPPB, GNB1, RACK1, GNE, NANP, GNPDAA1, GNPNAT1, GPI, HK1, HK3, KHK, MPI, NAGK, NANS, PAPSS1, PAPSS2, PGM1, PMM1, PMM2, RENBP, TSTA3, UAP1, UGDH, UGP2, UXS1, SULT1A2, SULT1A3, SULT1B1, SULT1C2, SULT1C3, SULT1C4, TPST1, TPST2, DOLK, ALG5, DPM1, DPM2, DPM3, MPDU1, DPAGT1, ALG13, ALG14, ALG1, ALG2, ALG11, RFT1, ALG3, ALG9, ALG12, ALG6, ALG8, ALG10, ALG10B, DOLPP1, FDPS, DHDDS, NUS1, SRD5A3, STT3A, RPN1, RPN2, DDOST, DAD1, OST4, TMEM258, KRTCAP2, OSTC, SELENOT, STT3B, MAGT1, TUSC3, MLEC, CANX, CALR, MOGS, GANAB, PRKCSH, UGGT1, UGGT2, MANEA, MANEAL, MAN2C1, MGAT1, MGAT3, FUT8, MGAT2, MGAT4A, MGAT4B, MGAT5, MGAT5B, GNPTAB, GNPTG, NAGPA, LMAN1, LMAN2L, LMAN2, M6PR, IGF2R, EDEM2, EDEM1, EDEM3, OS9, NGLY1, ENGASE, MGAT4D, B4GALNT3, B4GALNT4, ST6GAL2, ST3GAL3, ST3GAL4, ST3GAL6, FUT9, FUT3, FUT4, FUT5, FUT6, FUT10, FUT11, B4GALT1, B4GALT2, B4GALT3, B4GALT4, B4GALT5, ST6GAL1, A4GALT, ABO, GAL3ST2, GAL3ST3, FUT1, FUT2, CHST2, CHST4, B3GNT2, B3GNT4, B3GNT8, B3GNT3, GCNT2, GCNT3, B3GAT1, B3GAT2, CHST10, B4GALNT2, ST8SIA2, ST8SIA3, ST8SIA4, B3GALT1, B3GALT2, B3GALT5, B3GALNT2, CHST8, CHST9, FUT7, GALNT1, GALNT10, GALNT11, GALNT12, GALNT13, GALNT14, GALNT15, GALNT16, GALNT18, GALNTL5, GALNTL6, GALNT2, GALNT17, GALNT3, GALNT4, GALNT5, GALNT6, GALNT7, GALNT8, GALNT9, ST6GALNAC1, ST6GALNAC2, C1GALT1, C1GALT1C1, ST3GAL1, A4GNT, ST6GALNAC3, ST6GALNAC4, GCNT1, GCNT4, B3GNT6, ST8SIA6, GAL3ST4, POFUT1, POFUT2, B3GLCT, LFNG, MFNG, RFNG, POMT1, POMT2, POMGNT1, POMGNT2, POMK, FKTN, FKRP, RXYLT1, B4GAT1, LARGE1, LARGE2, ISPD, OGT, MGEA5, EOGT, POGLUT1, GXYLT1, GXYLT2, XXYL1, KDELC1, KDELC2, PL0D1, PL0D2, PL0D3, COLGALT1, COLGALT2, TMTC1, TMTC2, TMTC3, TMTC4, DAG1, SPTLC1, SPTLC2, ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3, KDSR, CERS1, CERS2, CERS3, CERS4, CERS5, CERS6, DEGS1, DEGS2, ASAHL2B, ACER1, ACER3, SGPP1, SGPP2, SPHK1, SPHK2, SGPL1, CERK, PLPP1, PLPP2, SGMS1, SGMS2,

SMPD2, SMPD3, SMPD4, SMPDL3A, SMPDL3B, ENPP7, UGCG, GBA2, UGT8, PSAP, COL4A3BP, PLEKHA8, ELOVL1, ELOVL2, ELOVL3, ELOVL4, ELOVL5, ELOVL6, ELOVL7, HSD17B12, HACD1, HACD2, HACD3, HACD4, TECR, B4GALT6, B3GNT5, B4GALNT1, ST3GAL5, GAL3ST1, CPTP, B3GALNT1, GBGT1, ST3GAL2, ST8SIA1, ST6GALNAC5, ST6GALNAC6, ST8SIA5, B3GALT4, PGM2, HK2, G6PC, GCK, AMDHD2, NT5M, PGM3, FUK, CHGA, PFKL, PFKP, PFKM, GNPDA2, TGDS, ALDOB, H6PD, PGM5, ALDOC, FBP2, PFKFB2, PFKFB3, G6PC2, FBP1, CASD1, SIAE, SLC2A1, SLC2A2, SLC2A3, SLC2A4, SLC2A5, SLC2A8, SLC2A10, SLC2A12, SLC5A1, SLC26A2, SLC35E2A, SLC35F6, SLC35G1, SLC35G2, SLC35G3, SLC35G4, SLC35G5, SLC35G6, SLC37A4, SLC39A8, CANT1, IMPAD1, SLC33A1, GOLPH3, ATP6AP1, ATP6AP2, ATP6V0A2, ATP6V1E1, ATP6V1A, TMEM199, CCDC115, TMEM165, GLTP, SPPL3, ARSI, ARSG, ARSE, ARSH, ARSJ, ARSK, MAN2B2, KLB, KL, LCTL, AGL, AMY1A, AMY1B, AMY1C, AMY2A, AMY2B, SLC3A2, SLC3A1, GBE1, CHI3L2, LYZL6, HEXDC, LYZ, LYZL1, LYZL2, SPACA3, SPACA5, LALBA, LYG1, LYG2, FUCA2, MGAM, GANC, MYORG, MGAM2, SI, GLB1L, GLB1L3, GLB1L2, TREH, SPAM1, PGGHG, CHID1, HNF4A, IL6ST, IL23R, IL2RA, SLC9A3, XBP1, SEC24D, SLC50A1, ARF4, SERP1, SDF2L1, SYVN1, SEC31A, SEL1L, UBE2J1, DERL2, ENTPD4, ERP44, PFKFB4, PGK1, PREB, RAB1A, SAR1B, SEC13, SEC23A, SEC24C, SLC2A6, SLC37A1, SLC37A3, SLC45A4, TMEM59, VCP, DCK, DNMT3B, ALDOA, ATP6V0A1, ATP7A, CAD, CALM2, CALM3, CLN6, CTPS2, DNMT1, ENO1, G6PC3, G6PD, GAPDH, GMPS, HSPA1A, HSPA8, LDHA, MDH1, MDH2, NME2, NME3, NME4, NME7, PGAM1, PGLS, RAB1B, RPIA, SLC29A1, SORT1, TALDO1, THBS1, TKT, TMEM115, TPI1, TRAK2, TXNDC9, UCK2, UMPS, UPRT, CALHM1, CALM1, COPA, COPB1, COPB2, COPE, COPG, ERDJ3, ERDJ4, ERDJ5, ERO1LP, ERP57, GCC1, GCC2, GLTPD1, GLTPD2, GOLGA1, GOLGA2, GOLGA3, GOLGA4, GOLGA5, GOLGA8A, GOLGA8B, GOLGA8F, GOLGA8G, GOLGA8H, GOLGA8J, GOLGA8K, GOLGA8M, GOLGA8N, GOLGA8O, GOLGA8Q, GOLGA8R, GOLGA8S, GOLGA8T, GOLGB1, GORASP1, HSPA1B, KDELR3, LMF1, PDIA5, PDIA6, SEC23B, SEC24A, SEC24B, SEC61A1, SEC61B, SEC61G, SEC62, SEC63, SERP2, SSR1, SSR2, SSR3, SSR4, TMF1, ATF6, TRIP11, GOLGA6A, GOLGA6B, GOLGA6C, GOLGA6D, GOLGA7, CUX1, USO1, BLZF1, GORASP2, VPS51, VPS52, VPS53, VPS54, STX5, GOSR1, GOSR2, YKT6, SNAP29, STX16, GORAB, SCYL1, HSPA5, COG1, COG2, COG3, COG4, COG5, COG6, COG7, COG8, SAR1A, SEC31B, ARF1, ARFGAP1, COPG1, COPG2, COPZ2, COPZ1, ATRNL1, ATRN, PKD1L2, PKD1, PKD2, PRG2, PRG3, CD302, LY75, DGCR2, CD248, THBD, ACAN, BCAN, NCAN, VCAN, ASGR1, ASGR2, CD207, CLEC10A, CLEC4A, CLEC4C, CLEC4D, CLEC4E, CLEC4F, CLEC4G, CLEC4M, CLEC6A, CLECL1, COLEC12, CD209, CCL23, COLEC11, COLEC10, MBL2, SFTPA1, SFTPA2, SFTP, SELE, SELL, SELP, CD69, CD72, CLEC12A, CLEC12B, CLEC1A, CLEC1B, CLEC2B, CLEC2D, CLEC2L, CLEC5A, CLEC7A, CLEC9A, KLRL1, KLRC1, KLRC3, KLRD1, KLRF1, KLRG1, KLRK1, OLR1, MRC1, PLA2R1, CLEC11A, CLEC3A, REG1A, REG1B, REG3A, REG4, CHODL, CLEC3B, LAYN, CLEC14A, CD83, FREM1, CLEC18A, ICAM1, ICAM2, ICAM3, NCAM1, VCAM1, CD22, CD33, MAG, SIGLEC1, SIGLEC10, SIGLEC11, SIGLEC14,

SIGLEC15, SIGLEC5, SIGLEC6, SIGLEC7, SIGLEC8, SIGLEC9, SIGLECL1, SIGLEC17P, CLC, LGALSL, LGALS1, LGALS12, LGALS13, LGALS2, LGALS3, LGALS7, LGALS8, LGALS9, LGALS14, LGALS3BP, CLGN, CALR3, FCER2, CLEC17A, SFTPB, SFTPC, KLRG2, CLEC2A, KLRC2, KLRC4, MRC2, REG3G, CLEC19A, PKD1L3, CD93, CLEC16A, CLEC18B, CLEC18C, FBXO2, FBXO6, FBXO17, FBXO27, FBXO44, ICAM5, L1CAM, PECAM1, SIGLEC12, SIGLEC16, MASP1, MASP2, MCFD2, PDIA3, LMAN1L, TMED1, TMED10, TMED2, TMED3, TMED4, TMED5, TMED6, TMED7, TMED8, TMED9, ERLEC1, GRIFIN, LGALS16, LGALS4, LGALS9B, LGALS9C, AGRN, LYZL4, ANXA4, ANXA5, ANXA7, ANXA9, CHI3L1, CHIA, CHIT1, OVGP1, GPNMB, HABP4, MDK, SDCBP, SDCBP2, HMMR, FCN1, FCN2, FCN3, ITLN1, ITLN2, CD1D, IKZF1, TMEM121, SMARCB1, RUNX3, SLC9A9, ASXL2, RNF168, OVOL1, TNFRSF13B, KDELR2, MEF2B, BORCS8, MGME1, BANF2, SNX5, MIR4425, ELL2, IRF1, SLC22A5, MICB-DT, MICB, HCG26, TXLNB, HIVEP2, ABCF2, NXPE4, NXPE2, MIR4708, IKZF3, GSDMB, LRRC3C, ZPBP2, MAPT, TBX21, CEP131, RUNX1, TAB1, HNF1A, IGH, DERL3, CHCHD10, PRRC2A, KREMEN1

- **Defensinas Alfa (6):** DEFA1, DEFA1B, DEFA3, DEFA4, DEFA5, DEFA6
- **Defensinas Beta (82):** DEFB1, DEFB4A, DEFB4B, DEFB103A, DEFB103B, DEFB104A, DEFB104B, DEFB105A, DEFB105B, DEFB106A, DEFB106B, DEFB107A, DEFB107B, DEFB108A, DEFB108B, DEFB109P1, DEFB110, DEFB111, DEFB112, DEFB113, DEFB114, DEFB115, DEFB116, DEFB117, DEFB118, DEFB119, DEFB120, DEFB121, DEFB122, DEFB123, DEFB124, DEFB125, DEFB126, DEFB127, DEFB128, DEFB129, DEFB130A, DEFB130B, DEFB131A, DEFB131B, DEFB132, DEFB133, DEFB134, DEFB135, DEFB136, DEFB137, DEFB138, DEFB139, DEFB140, DEFB141, DEFB142, DEFB143, DEFB144, DEFB145, DEFB146, DEFB147, DEFB148, DEFB149, DEFB150, DEFB151, DEFB152, DEFB153, DEFB154, DEFB155, DEFB156, DEFB157, DEFB158, DEFB159, DEFB160, DEFB161, DEFB162, DEFB163, DEFB164, DEFB165, DEFB166, DEFB167, DEFB168, DEFB169, DEFB170, DEFB171, DEFB172, DEFB173

8.2. Genes desregulados en neoplasia/CU quiescente pero no en neoplasia/pacientes sanos

TABLA XV. Los 60 genes significativamente desregulados en neoplasia con respecto a colitis ulcerosa quiescente y no con respecto al grupo de pacientes sanos. Resultado obtenido en la Sección 5.3.1.2, de Resultados.

Aumentados	Inhibidos
RAB13, SPI1, CEP19, RHEX, LY6E, PIK3CD, TOX2, CAVIN3, TRGC2	GCNT2 , SMIM5, MIR570HG, NMRAL2P, FAM118A, CCDC9B, MAVS, HOOK2, FBLIM1, MOGAT3, SRSF6, EPPK1, TSPAN3, ALS2CL, SIMC1, ACAA1, SIRT7, ALDH18A1, MICAL2, NOXA1, CLDN15, MKNK1, POLR2J4, ENOSF1, TMEM120A, PTPN18, TOE1, ATG16L1, CAMK2G, ZYG11B, AFG3L1P, KIAA1217, PRR13, PITPNM3, CAPN2, BAIAP2L2, DCAF7, SREBF1, HOXB3, STIM1, DUSP16, PER3, CLN8, ZBTB43, CDC14A, APH1A, ADGRL1, APP, FLCN, CDK20, CEP72

8.3. Firma glicobiológica extendida

TABLA XVI. Firma glicobiológica extendida de genes con logFC positivo. En negrita, los genes incluidos en la firma final. El p-valor corresponde al ajustado y se presenta con dos cifras significativas, mientras el *logFC* se redondea con dos cifras decimales.

Gen murino	Gen humano ortólogo	LogFC	P-Valor
<i>Ormdl2</i>	ORMDL2	1.24	5.87E-06
<i>Gcc2</i>	GCC2	1.47	1.55E-05
<i>Gnpnat1</i>	GNPNAT1	1.31	4.18E-05
<i>Lgals12</i>	LGALS12	2.46	4.59E-05
<i>Slc9a3</i>	SLC9A3	4.53	7.22E-05
<i>Gal3st1</i>	GAL3ST1	1.82	1.02E-04
<i>Gorasp1</i>	GORASP1	0.71	1.76E-04
<i>Defa5</i>	DEFA4, DEFA5, DEFA6	9.42	2.13E-04
<i>Degs2</i>	DEGS2	2.73	3.79E-04
<i>Hnf4a</i>	HNF4A	2.39	5.02E-04
<i>Slc35g1</i>	SLC35G1	2.49	5.32E-04
<i>Defa31</i>	DEFA4, DEFA5, DEFA6	6.71	6.50E-04
<i>C1galt1c1</i>	C1GALT1C1	0.94	7.28E-04
<i>Chchd10</i>	CHCHD10	1.05	1.57E-03
<i>Vps53</i>	VPS53	0.58	1.92E-03
<i>Copg2</i>	COPG2	0.59	2.05E-03
<i>Slc35a1</i>	SLC35A1	1.26	4.54E-03
<i>Papss2</i>	PAPSS2	0.96	6.69E-03
<i>Slc26a2</i>	SLC26A2	2.38	7.13E-03
<i>Slc22a21</i>	SLC22A5	0.98	1.01E-02
<i>Plekha8</i>	PLEKHA8	1.20	1.23E-02
<i>Sult1c2</i>	SULT1C2	3.26	1.27E-02
<i>Slc3a1</i>	SLC3A1	1.47	1.38E-02
<i>Defa39</i>	DEFA4, DEFA5, DEFA6	3.58	1.39E-02
<i>Defa29</i>	DEFA4, DEFA5, DEFA6	3.88	1.46E-02
<i>A4gnt</i>	A4GNT	1.40	1.49E-02
<i>Mgat4b</i>	MGAT4B	0.88	1.50E-02
<i>Lgals4</i>	LGALS4	2.87	1.78E-02
<i>Acer2</i>	ACER2	1.23	1.83E-02
<i>Large2</i>	LARGE2	0.89	2.07E-02
<i>St6galnac2</i>	ST6GALNAC2	1.01	2.64E-02
<i>Golga2</i>	GOLGA6B, GOLGA2, GOLGA8N	0.34	2.71E-02
<i>Cog6</i>	COG6	0.45	3.94E-02
<i>Smpd3</i>	SMPD3	0.40	4.47E-02
<i>Dolpp1</i>	DOLPP1	0.37	4.94E-02

UADE BÚSQUEDA DE UNA FIRMA GLICOBIOLÓGICA POTENCIALMENTE PREDICTIVA DE LA TRANSICIÓN DE COLITIS ULCEROSA A CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS – Castelli, Lucía

Tabla XVII. Firma glicobiológica extendida de genes con logFC negativo. En negrita, los genes incluidos en la firma final. El p-valor corresponde al ajustado y se presenta con dos cifras significativas, mientras el *logFC* se redondea con dos cifras decimales.

Gen murino	Gen humano ortólogo	LogFC	P-Valor
<i>Psap</i>	PSAP	-1.26	6.47E-06
<i>A4galt</i>	A4GALT	-1.84	1.87E-05
<i>Degs1</i>	DEGS1	-1.53	3.61E-05
<i>Icam1</i>	ICAM1	-2.08	5.41E-05
<i>Mfng</i>	MFNG	-1.02	1.48E-04
<i>Galnt2</i>	GALNT2	-1.65	1.72E-04
<i>St3gal1</i>	ST3GAL1	-2.75	2.00E-04
<i>Il2ra</i>	IL2RA	-0.87	3.76E-04
<i>Selp</i>	SELP	-3.72	4.55E-04
<i>Sgpl1</i>	SGPL1	-0.47	4.79E-04
<i>Atp6v1a</i>	ATP6V1A	-0.78	7.94E-04
<i>Pfkfb3</i>	PFKFB3	-1.75	8.55E-04
<i>Ctbs</i>	CTBS	-0.66	9.44E-04
<i>Atp6ap1</i>	ATP6AP1	-0.57	1.25E-03
<i>Chil3</i>	CHIA	-8.23	1.45E-03
<i>Icam2</i>	ICAM2	-1.64	1.47E-03
<i>Slc35b4</i>	SLC35B4	-0.61	1.70E-03
<i>Chi3l1</i>	CHI3L1	-4.24	2.35E-03
<i>Ugcg</i>	UGCG	-0.89	4.07E-03
<i>Fbxo6</i>	FBXO6	-0.77	4.09E-03
<i>Golga7</i>	GOLGA7	-0.36	4.24E-03
<i>Lipa</i>	LIPA	-0.63	5.56E-03
<i>Eno1</i>	ENO1	-0.53	6.27E-03
<i>Clec4e</i>	CLEC4E	-4.19	6.37E-03
<i>Sell</i>	SELL	-2.66	7.47E-03
<i>Il6st</i>	IL6ST	-0.42	8.62E-03
<i>Tmem121</i>	TMEM121	-0.60	1.12E-02
<i>Sar1a</i>	SAR1A	-0.41	1.14E-02
<i>Hexa</i>	HEXA	-0.40	1.17E-02
<i>Clec7a</i>	CLEC7A	-1.22	1.20E-02
<i>Gosr2</i>	GOSR2	-0.31	1.22E-02
<i>Fut11</i>	FUT11	-0.55	1.42E-02
<i>Sts</i>	STS	-0.45	1.56E-02
<i>St8sia3</i>	ST8SIA3	-0.61	1.60E-02
<i>Eno1b</i>	ENO1	-0.39	1.78E-02
<i>Abcf2</i>	ABCF2	-0.31	2.66E-02
<i>Gns</i>	GNS	-0.52	3.23E-02
<i>Fbp1</i>	FBP1	-1.76	3.68E-02
<i>Clec16a</i>	CLEC16A	-0.33	3.83E-02
<i>Sel1l</i>	SEL1L	-0.52	3.89E-02
<i>Vcam1</i>	VCAM1	-1.32	4.20E-02
<i>Lyz2</i>	LYZ	-0.83	4.59E-02
<i>Gla</i>	GLA	-0.66	4.79E-02
<i>M6pr</i>	M6PR	-0.28	4.80E-02

8.4. Resultados detallados de la PCR en tiempo real

TABLA XVIII. Resultados de la amplificación por PCR cuantitativa. Los datos corresponden al *output* del programa *CFX Maestro*, y son la base del análisis estadístico en la **Sección 5.4, de Resultdos**.

Target	Muestra	Cantidad Relativa	Tratamiento	Cantidad relativa promedio	Eficiencia (ideal: 90-110)
Defa5	A1	0.21	AOM/DSS	0.49	121.1
Defa5	A2	0.26	AOM/DSS		
Defa5	A3	1.00	AOM/DSS		
Defa5	C1	0.01	Control		
Defa5	C2	0.00	Control		
Defa5	C3	0.01	Control		
Defa5	D1	0.00	DSS		
Defa5	D2	0.00	DSS		
Defa5	D3	0.00	DSS		
Lgals12	A1	6085.37	AOM/DSS	366125.78	-100
Lgals12	A2	1092031.00	AOM/DSS		
Lgals12	A3	260.56	AOM/DSS		
Lgals12	C1	1.00	Control		
Lgals12	C2	4.43	Control		
Lgals12	C3	1674.65	Control		
Lgals12	D1	688.40	DSS		
Lgals12	D2	165.66	DSS		
Lgals12	D3	2907.82	DSS		
Lgals4	A1	0.69	AOM/DSS	0.61	76.2
Lgals4	A2	0.66	AOM/DSS		
Lgals4	A3	0.47	AOM/DSS		
Lgals4	C1	0.91	Control		
Lgals4	C2	0.56	Control		
Lgals4	C3	1.00	Control		
Lgals4	D1	0.10	DSS		
Lgals4	D2	0.06	DSS		
Lgals4	D3	0.69	DSS		
St3Gal1	A1	0.52	AOM/DSS	0.34	90.3
St3Gal1	A2	0.27	AOM/DSS		
St3Gal1	A3	0.23	AOM/DSS		
St3Gal1	C1	0.74	Control		
St3Gal1	C2	1.00	Control		
St3Gal1	C3	0.23	Control		
St3Gal1	D1	0.39	DSS		
St3Gal1	D2	0.22	DSS		
St3Gal1	D3	0.59	DSS		
B2M	A1	0.26	AOM/DSS	0.25	101.9
B2M	A2	0.23	AOM/DSS		
B2M	A3	0.27	AOM/DSS		
B2M	C1	1.00	Control		
B2M	C2	0.46	Control		
B2M	C3	0.45	Control		
B2M	D1	0.25	DSS		
B2M	D2	0.18	DSS		
B2M	D3	0.46	DSS		

8.5. Anexo de *scripts*, tablas completas, y *degfind*

Los *scripts* utilizados para el análisis de datos, procesamiento y generación de gráficos, así como para desarrollar la aplicación en *Shiny* y las tablas de resultados relevantes a la presente investigación, se encuentran disponibles en el repositorio de GitHub correspondiente al proyecto (https://github.com/luciacastelli/firma_ccrac_tesina2025); al paquete de *R* desarrollado, *degfind*, se puede acceder mediante <https://github.com/luciacastelli/degfind>.