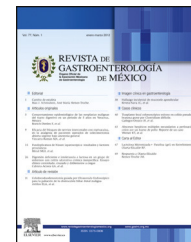




REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## EDITORIAL

# Regulación inmune anormal en niños con síndrome de intestino irritable\*



## Abnormal immune regulation in children with irritable bowel syndrome

El síndrome de intestino irritable (SII) se considera un trastorno multifactorial pero evidencias de los últimos años han propuesto la presencia de una regulación inmune anormal dada por la presencia de una disminución de citocinas antiinflamatorias y un incremento en proinflamatorias<sup>1</sup>. Por ejemplo, una revisión sistemática indicó la presencia de niveles bajos de IL-10 en sangre con niveles aumentados de citocinas proinflamatorias, si bien los resultados fueron inconsistentes<sup>2</sup>. En un metaanálisis reciente de Bashashati et al., que analizó los niveles de IL-10 y TNF- $\alpha$ , no se encontraron diferencias en IL-10 entre sujetos con SII y controles; sin embargo, al analizar diferencias de acuerdo con el sexo, los niveles de IL-10 fueron menores en hombres con SII vs. hombres controles<sup>3</sup>. Más aún, los niveles de TNF- $\alpha$  tendieron a ser mayores en el SII en comparación con controles<sup>3</sup>. Además, en el SII se ha mostrado la presencia de citocinas proinflamatorias derivadas de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) tanto en el período basal como posterior a la estimulación con lipopolisacáridos (LPS) bacterianos<sup>4</sup>. Por otra parte, se ha reportado una menor expresión del mRNA de IL-10 en la mucosa colónica de pacientes con SII vs. controles sanos<sup>5</sup>. Sin embargo, todos estos datos provienen de estudios realizados en población adulta.

En este número de la REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO, Vázquez-Frias et al. publican quizá el primer estudio en población pediátrica que analiza los niveles plasmáticos libres de citocinas anti y proinflamatorias en pacientes con SII de acuerdo con los criterios de Roma III en comparación con controles sanos en México<sup>6</sup>. Resaltan 4 hallazgos:

1) menores niveles de la citocina antiinflamatoria IL-10 en SII; 2) mayores niveles de la proinflamatoria IL-12 en el SII; 3) mayores niveles de la proinflamatoria TGF- $\beta$ , y 4) niveles elevados de la proinflamatoria TNF- $\alpha$ , tanto en el SII como en controles, pero sin diferencias entre los 2<sup>6</sup>.

1. En cuanto a los bajos niveles de IL-10 encontrados en el SII en el presente estudio, este hallazgo coincide con los del único otro estudio llevado a cabo en niños con SII vs. controles en Taiwán<sup>7</sup>. Sin embargo, en contraste con el presente estudio de Vázquez-Frias et al.<sup>6</sup>, Hua et al. analizaron la IL-10 en el sobrenadante de cultivos de PBMC estimulados con LPS de *Escherichia coli*<sup>7</sup>. Los menores niveles de IL-10 en el SII concuerdan con estudios que indican un papel protector de los polimorfismos altos productores del gen de IL-10 en este trastorno funcional<sup>8,9</sup>, aunque en pacientes mexicanos hubo mayor frecuencia del bajo productor de IL-10 solo en pacientes con SII con predominio de diarrea (SII-D)<sup>10</sup>. Además, los niveles disminuidos de IL-10 en plasma en niños con SII vs. controles en México también concuerdan con un estudio previo realizado en adultos en México, que encontró menores niveles de IL-10 en voluntarios con SII vs. controles<sup>11</sup>. En ese estudio, el SII y el género femenino fueron predictores independientes de los menores niveles de IL-10, además de que aquellas con SII-D presentaron los menores niveles de dicha citocina<sup>11</sup>. Vázquez-Frias et al. no realizaron comparaciones de acuerdo con el sexo y no proveyeron información racial ni étnica de los niños de cada grupo. A pesar de que se puede especular que los niños eran mestizos, como la mayoría de la población mexicana, un análisis de la diversidad genómica provee evidencias de la diversidad genómica entre las subpoblaciones de México que deben ser consideradas en el diseño y el análisis de estudios de asociación de enfermedades complejas tales como el SII<sup>12</sup>. Más aún, los resultados del metaanálisis que sugirió que los polimorfismos rs1800872 (-592A/C) de IL-10 se

\*Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.11.001>

Vázquez-Frias R, Gutiérrez-Reyes G, Urbán-Reyes M, et al. Perfil de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en pacientes pediátricos con síndrome de intestino irritable. Revista de Gastroenterología de México. 2015;80(1):6-12.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2015.01.001>

0375-0906/© 2015 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

asociaron a un riesgo incrementado de SII en sujetos con etnicidad asiática<sup>8</sup> enfatizan la importancia de describir la información demográfica de los sujetos de estudio.

- Los mayores niveles de IL-12, una citocina proinflamatoria, en el presente estudio resultan controversiales. Por una parte, Kindt et al. encontraron menor expresión de IL-12 de monocitos estimulados con LPS en adultos con SII vs. controles, en un estudio en adultos en Bélgica<sup>13</sup>. Por otra parte, Fu et al., en China, no encontraron diferencias en los niveles de IL-12 de sangre periférica ni en la expresión en mucosa colónica en SII vs. controles<sup>14</sup>. Tampoco se ha encontrado relación entre el polimorfismo (-1188 C/A) de IL-12 y SII, por lo cual la relación de esta citocina con SII es dudosa<sup>15</sup>.
- Los mayores niveles de TGF- $\beta$  en niños con SII es un hallazgo novedoso. El papel que desempeña el TGF- $\beta$  en el SII es aún desconocido pero podría estar relacionado con su efecto sobre la producción de IL-10 por las células Th1<sup>16</sup>. Además, TGF- $\beta$ 1 es una citocina multifuncional que puede estar asociada a procesos gastrointestinales y extraintestinales. Por otra parte, en un modelo murino de SII postinfeccioso (SII-PI), la expresión de mRNA de TGF- $\beta$ 1 se elevó junto con la de otras citocinas en la muscular longitudinal del yeyuno durante la infección aguda con *Trichinella spiralis*<sup>17</sup>. Posteriormente, en la fase de SII-PI, el TGF- $\beta$ 1 se mantuvo elevado, mientras que las citocinas Th2 retornaron a sus valores normales. Así mismo, la incubación del tejido muscular con IL-4 e IL-13 incrementó el TGF- $\beta$ 1. Así mismo la incubación de tejido con citocinas Th2 indujo hipercontractilidad muscular por aumento en la expresión de TGF- $\beta$ 1 y una sobreexpresión de ciclooxigenasa-2 y prostaglandina E2 a nivel de la célula de músculo liso<sup>17</sup>. Por consiguiente, el TGF- $\beta$ 1 puede estar relacionado a una hiperactividad del músculo liso intestinal que potencialmente podría incrementar la motilidad en el SII.
- La ausencia de diferencias en TNF- $\alpha$  en niños con SII vs. controles contrasta con el estudio en adultos en México en el cual se encontraron mayores niveles de esta citocina en sujetos con SII vs. controles<sup>11</sup>. Una posibilidad es que se requiera de un estímulo patológico que eleve los niveles de TNF- $\alpha$  a lo largo de la vida y exacerbe el SII, por lo cual se requeriría un seguimiento de esta cohorte para determinar qué sucede en años posteriores. De hecho, no parece que en México el TNF- $\alpha$  en el SII esté determinado genéticamente, ya que no se encontraron diferencias al menos en el polimorfismo -308G/A.<sup>10</sup> Sin embargo, un hallazgo importante que debe tenerse en cuenta del presente estudio son los altos niveles de TNF- $\alpha$ , tanto en niños con SII como en controles, lo cual parece estar relacionado con el kit utilizado en el análisis y ello debe tenerse en cuenta en el momento de hacer comparaciones entre diferentes estudios<sup>6</sup>.

En conclusión, el estudio de Vázquez-Frias et al. muestra que, al igual que los adultos, los niños con SII presentan una alteración en la regulación inmune. Niveles plasmáticos bajos de IL-10 podrían convertirse en un biomarcador en SII en México.

Así mismo, se requieren mayores estudios para determinar el papel de la TGF- $\beta$  en el SII. Estudios longitudinales que comparen los niveles de citocinas en niños con SII y síntomas activos con niños asintomáticos con historia de SII, pueden ayudar a clarificar el papel que desempeñan en la fisiopatología del SII. Más aún, es importante analizar tanto los niveles de citocinas circulantes como la secreción de citocinas sobre la base de los subtipos de SII y la presencia de SII-PI, y también se requieren estudios comparativos en diferentes poblaciones utilizando no solo los mismos criterios diagnósticos, sino también los mismos métodos de laboratorio.

## Financiamiento

M. Schmulson ha recibido financiación de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar con relación con este artículo.

## Bibliografía

- Schmulson M, Chey WD. Abnormal immune regulation and low-grade inflammation in IBS: Does one size fit all? *Am J Gastroenterol.* 2012;107:273–5.
- Ortiz-Lucas M, Saz-Peiro P, Sebastian-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: The role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102:711–7.
- Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1036–48.
- Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132:913–20.
- Chang L, Adeyemo M, Karagiannides I, et al. Serum and colonic mucosal immune markers in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:262–72.
- Vázquez-Frias R, Gutiérrez-Reyes G, Urbán-Reyes M, et al. Perfil de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en pacientes pediátricos con síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Méx.* 2015;80:6–12.
- Hua MC, Lai MW, Kuo ML, et al. Decreased interleukin-10 secretion by peripheral blood mononuclear cells in children with irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:376–81.
- Qin SY, Jiang HX, Lu DH, et al. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:9472–80.
- Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:1102–566.
- Schmulson M, Pulido-London D, Rodríguez O, et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in subjects with irritable bowel syndrome in Mexico. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:392–9.
- Schmulson M, Pulido-London D, Rodríguez O, et al. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:747–53.

12. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:8611–6.
13. Kindt S, van Oudenhove L, Broekaert D, et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:389–98.
14. Fu Y, Tong JJ, Pan Q, et al. Phenotypic analysis of Th cells in colon and peripheral blood in patients with irritable bowel syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89:2120–3.
15. Barkhordari E, Amirzargar AA, Ebrahimi-Daryani N, et al. Lack of association between Interleukin 12 C(-1188)A polymorphism and irritable bowel syndrome. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2011;3:45–8.
16. Neumann C, Heinrich F, Neumann K, et al. Role of blimp-1 in programming Th effector cells into IL-10 producers. *J Exp Med*. 2014;211:1807–19.
17. Akiho H, Deng Y, Blennerhassett P, et al. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology*. 2005;129:131–41.

M. Schmulson<sup>a,\*</sup>, M. Saps<sup>b</sup> y M. Bashashati<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Laboratory of Liver, Pancreas and Motility (HIPAM), Unit of Investigation in Experimental Medicine-Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México D.F., México*

<sup>b</sup> *Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, Estados Unidos*

<sup>c</sup> *Department of Internal Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas, Estados Unidos*

\* Autor para correspondencia: Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Hospital General de México. Dr. Balmis #148. Col. Doctores C.P. 06726. México D.F., México. Teléfono: +52-5556232673; fax: +52-5556232669.

Correos electrónicos: [maxjulio@prodigy.net.mx](mailto:maxjulio@prodigy.net.mx), [mschmulson@gmail.com](mailto:mschmulson@gmail.com) (M.J. Schmulson).