



■ Curso Pre-congreso Nutrición 2010

Enfermedad inflamatoria intestinal: bases moleculares y clínicas

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México D.F.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), que se caracterizan por ser padecimientos crónicos de etiología desconocida, aún cuando se sabe que existen factores genéticos, ambientales e inmunológicos relacionados con su desarrollo.

Recientemente con el desciframiento del genoma humano y el desarrollo de técnicas como el mapeo de desequilibrios genéticos, se han identificado nuevos genes de susceptibilidad asociados al desarrollo de EII en nueve diferentes *loci*, denominándose IBD 1 a 9. A continuación se describe cada uno de los locus.

IBD 1: En esta región se identificó el gen CARD15 o NOD2, localizado en el brazo largo del cromosoma 16 asociado con el desarrollo de EC. NOD2 es una proteína intracelular que se expresa en células del sistema inmune como macrófagos-monocitos y células epiteliales, sirve para la detección de productos bacterianos, regula la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y tiene actividad bactericida. Se han descrito tres mutaciones: Arg702Trp, Gly908Arg y delección de los últimos 33 aminoácidos Leu1007finsC, las cuales se encuentran presentes en el 43% de los pacientes con EC; 10% a 30% son heterocigotos y 2% a 15% son homocigotos para estas mutaciones.¹ Las mutaciones en el gen del NOD2 se han asociado con ciertas características clínicas de la EC, tales como diagnóstico a edad temprana, localización ileocecal y desarrollo de estenosis.²

IBD 2: Se ubica en el cromosoma 12 y los genes que podrían estar asociados con el desarrollo de EII son STAT6, interferón gamma, metaloproteínasa (MMP) 18, receptor de la vitamina D (VDR) y β 7 integrina.

IBD 3: En esta región se ubican los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) localizados en el brazo corto del cromosoma 6.

Algunos estudios genéticos en pacientes con EII han hallado asociaciones con los genes MICA-A6 y HLA-B52 en pacientes japoneses con CUCI y los genes MICA*010 y HLA-B*1501 con EC variedad fistulizante en población inglesa.

La mayoría de los estudios se han enfocado en analizar los genes clase II del MHC. Stokkers y colaboradores³ encontraron en un meta-análisis las siguientes asociaciones positivas entre estos genes y CUCI: HLA-DR2 (RM=2.0, IC: 1.5-2.63); HLA-DRB1*1502 (RM=3.74, IC: 2.2-6.38); HLA-DR9 (RM=1.54, IC: 1.06-2.24) y HLA-DRB1*0103 (RM=3.42, IC 1.52-3.69); la asociación fue negativa con el HLA-DR4 (RM=0.54, IC: 0.43-0.68).

En un estudio realizado en población mexicana se encontró que el HLA-DRB1*0103 está asociado de manera significativa con CUCI y sus manifestaciones graves o complicaciones (pancolitis y colectomía) ($p = 0.003$, RM= 3.6, IC 95%: 1.46-8.9). El HLA-DRB1*15 también se asoció con pancolitis ($p = 0.001$, RM= 8.5).⁴ En 53 pacientes con CUCI de Estonia se encontró que un subgrupo con positividad a los p-ANCA presentó incremento en la frecuencia del alelo TNF*2 con

respecto a aquellos negativos para los p-ANCA ($p = 0.051$) y el alelo HLA-DRB1*1501 ($p = 0.004$). Cabe destacar que en un estudio realizado en pacientes mestizos mexicanos con CUCI se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia del alelo TNF*2 y la enfermedad al compararse con los controles sanos (23.7% vs 3%, $p = 0.00002$; RM = 10.1; IC 95% = 2.69-26.8).⁵

IBD 4: Se localiza en el cromosoma 14. Se ha informado que en Bélgica y Estados Unidos de América el gen del receptor del linfocito T (TCR) tiene una participación importante en el desarrollo de EC.

IBD 5: Esta región incluye genes que se localizan en el cromosoma 5 tales como los genes transportadores de cationes orgánicos (OCTN). Existen dos subtipos: OCTN1 y OCTN2; se han identificado en estos genes mutaciones denominadas SLC22A41672C/T (para OCTN1) y SLC22A5-207G/C (para OCTN2), las cuales están asociadas con el desarrollo de EC. La combinación o presencia de estas dos mutaciones constituye el haplotipo TC, que se asocia con la presencia de compromiso ileal, colónico y perianal así como con el inicio a temprana edad y la necesidad de tratamiento quirúrgico en EC.⁶

Otro gen involucrado es el homólogo 5 del disco grande de la *Drosophila* (DLG5). DLG5 parece desempeñar un papel manteniendo las células epiteliales del intestino; sus mutaciones se han traducido en incremento de la permeabilidad intestinal. Existen cuatro haplotipos (conjunto de alelos o variantes), de los cuales sólo el D se asoció de manera significativa con EC y CUCI en una cohorte europea. Se encontró otra variante de este gen (rs375462) en población japonesa con EC.

Se han descrito dos polimorfismos o variantes del gen ABCB1 (ATP-binding cassette) o gen resistente a multidrogas (MDR1): C3435T y G2677T, que se asocian con EII en algunas poblaciones y se han correlacionado con la expresión de la glucoproteína P-170. En Escocia se encontró que la variante C3435T estuvo asociada con la presencia de pancolitis.⁷

IBD 6: Localizado en el cromosoma 19, incluye a los genes tromboxano A2, leucotrieno B4 e ICAM1.

IBD 7: Ubicado en el cromosoma 1, contiene a los genes del factor transformador del crecimiento (TGF) $\beta 2$ y $\beta 4$ y a la familia de receptores para el factor de necrosis tumoral (TNF).

IBD 8: Se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16 y sus genes están en proceso de investigación.

IBD 9: Se localiza en el cromosoma 3 y comprende los genes del receptor de quimiocinas 5 y 9 así como de la interleucina 12.

■ Implicaciones clínicas

Los numerosos genes encontrados sugieren que la EII es un trastorno heterogéneo. El descubrimiento de nuevos genes asociados con la susceptibilidad genética (incluyendo genes responsables de la respuesta inmune innata del intestino) es importante; desde el punto de vista clínico estos marcadores genéticos permitirán: 1) Establecer una clasificación de la EII que ayude a comprender mejor los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados; 2) predecir el curso, el pronóstico y las complicaciones de la enfermedad; 3) diferenciar en algunos casos la presencia de CUCI o EC; 4) contar con marcadores de respuesta al tratamiento farmacológico y biológico; y 5) desarrollar nuevas terapias dirigidas a nuevos genes o proteínas.

■ Conclusiones

Numerosos marcadores moleculares están asociados con la susceptibilidad genética para el desarrollo de EII, lo que confirma que esta enfermedad es un trastorno heterogéneo desde el punto de vista genético, fisiopatológico y clínico. En el futuro, dichos marcadores moleculares servirán para predecir cada uno de los fenotipos clínicos de la EII.

Referencias

1. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
2. Torok HP, Glas J, Lohse P, Folwaczny C. Alterations of the CARD/NOD2 gene and the impact on management and treatment of Crohn's disease patients. *Dig Dis* 2003;21:339-45.
3. Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, van Deventer SJ. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999;45:395-401.
4. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, et al. Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. *Hum Immunol* 2003; 64:119-23.
5. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, et al. Polymorphisms in the promoter region of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and the HLA-DRB1 locus in mexican mestizo patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett* 2004; 95: 31-5.
6. Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER, et al. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth parameters in early onset inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55:1114-23.
7. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2005;128:288-96.