

Cartas al Director

Fenotipo de colitis ulcerosa, artritis reumatoide y polimorfismo del gen de IL-10

Palabras clave: Colitis ulcerosa. Gen de IL-10. Artritis reumatoide. Polimorfismos.

Key words: Ulcerative colitis. IL-10 gen. Rheumatoid arthritis. Polymorphism.

Sr. Director:

Después de leer el original de Mendoza y cols. (1) sobre el polimorfismo de IL-10 y su relación con el fenotipo de enfermos con colitis ulcerosa (CU), queremos ante todo felicitar a sus autores. Complace ver el trabajo realizado para aclarar el papel del estudio genético de polimorfismos que puedan estar implicados en las diferentes formas clínicas (fenotipo) de enfermedad inflamatoria intestinal, así como de diferentes patrones de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (AR). Creemos que en estas enfermedades existen muchos mecanismos implicados que conducen al desarrollo de todo el proceso inflamatorio, y el estudio del polimorfismo de IL-10 podría ser un eslabón intermedio, pero no el único. La IL-10, tal como demuestra el mismo grupo (2), es una citoquina reguladora que puede contribuir a la susceptibilidad a padecer enfermedad de Crohn (EC).

Sin embargo, nos gustaría apuntar tres datos que pueden ser de interés para comprender los resultados del trabajo que nos proponen los autores. En primer lugar, la existencia de un polimorfismo en un gen determinado sólo hace referencia a una variante genética en una o varias bases que condicionan un cambio en la estructura de este gen, y que puede o no tener repercusión en el fenotipo. Es decir, no todo cambio en el genotipo confiere cambios perceptibles en el patrón clínico de la enfermedad, debido a que existen muchos otros factores implicados: dieta, fármacos, comorbilidad, etc. Así pues, Mendoza y

cols. que, previamente habían demostrado que el polimorfismo del gen de IL-10 es un marcador de susceptibilidad a padecer CU, en este caso concluyen que este no se correlaciona con ninguna característica fenotípica de la enfermedad. Esto tal vez demuestra que, a pesar del elevado grado de implicación de IL-10 en CU, este es sólo un factor en el entramado de esta enfermedad poligénica y multifactorial.

En segundo lugar, creemos que se debe aclarar el grado de responsabilidad de los múltiples polimorfismos estudiados hasta la fecha. Se debe diferenciar entre factor de necrosis tumoral (TNF α), IL-1, interferon gamma (INF γ) que son similares en enfermedades como AR y EC, y que pueden tener papel en la etiopatogenia y el desarrollo de tratamientos para estas enfermedades, de los que sólo parecen tener influencia en el desarrollo de la enfermedad sin ningún papel en el desarrollo de tratamientos útiles, al menos hasta el día de hoy. Actualmente, es bien conocida la eficacia de las terapias biológicas anti-TNF α (Infliximab, Adalimumab) en el tratamiento de la AR y EC, mientras que carecen de datos de eficacia en la colitis ulcerosa. Los autores en la discusión, describen que IL-10 es importante en el desarrollo de modelos experimentales de colitis similar a la EC, que responden a terapias anti TNF α , y puede llevar a confusión.

IL-10 es básicamente una citoquina con propiedades antiinflamatorias e inmunoreguladoras, inhibe las citoquinas proinflamatorias bloqueando la respuesta de células T ante antígenos específicos. IL-10 inhibe la producción de otras citoquinas secretadas por macrófagos como el factor de necrosis tumoral (TNF), mientras que IL-1, o el propio TNF son básicamente citoquinas proinflamatorias, y en base a esto han sido desarrolladas las terapias biológicas. Es decir, a pesar de que todas son citoquinas, estas permanecen en equilibrio unas como activadoras de enfermedad (IL-1, TNF α), y otras como reguladoras de otras citoquinas (IL-10) pero sin papel etiológico directo, por lo que globalmente estos datos podrían apoyar también el papel terapéutico de IL-10 en el tratamiento de la AR (3).

Por último, consideramos que el estudio genético de polimorfismos de citoquinas descritos en la literatura debe encaminarse en dos direcciones, por una parte se debe seguir en la línea de trabajos como el que nos presenta Mendoza y cols., que

permitan asociar el polimorfismo de un gen con la susceptibilidad a padecer una enfermedad concreta y su fenotipo, y por otra parte, se debe desarrollar el estudio del genotipo relacionado a fármacos inmunosupresores utilizados para tratar enfermedades inflamatorias crónicas. Este campo en desarrollo, la farmacogenética, ha sido fruto de trabajos por parte de nuestro grupo (4-6), y es tal vez el que puede presentar más avances debido sobretudo a la aparición de los nuevos tratamientos biológicos.

H. Corominas, R. Fíguls, M. Riera y M. Baiget¹

Servei de Reumatologia. Hospital Dos de Maig. ¹Servei de Genètica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Bibliografía

1. Mendoza JL, Urcelay E, Lana R, Martínez A, Taxonera C, de la Concha EG, et al. Polymorphisms in the interleukin-10 gene and relation to phenotype in patients with ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98 (2): 93-100.
2. Fernández L, Martínez A, Mendoza JL, Urcelay E, Fernández-Arquero M, García-Paredes J, et al. Interleukin-10 polymorphisms in Spanish patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11 (8): 739-43.
3. Keystone E, Wherry J, Grint P. IL-10 as a therapeutic strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24 (3): 629-39.
4. Corominas H, Domenech M, González D, Díaz C, Roca M, García-González MA, et al. Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2313-7.
5. Corominas H, Domenech M, Laiz A, Gich I, Geli C, Díaz C, et al. Is thiopurine methyltransferase genetic polymorphism a major factor for withdrawal of azathioprine in rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (1): 40-5.
6. Corominas H, Baiget M. Clinical utility of thiopurine S-methyltransferase genotyping. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4 (1): 1-8.