

Polimorfismos: variaciones genéticas asociadas al síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable (SII) es, actualmente, la principal causa digestiva de consulta médica en países occidentales, con una prevalencia estimada del 10-20 % en la población adulta (1). El SII se caracteriza por la presencia de dolor o molestia abdominal, que se alivia con la defecación, acompañado de un cambio en el número y/o consistencia de las deposiciones (2). En la actualidad, el SII carece de marcadores biológicos sensibles, por lo que su diagnóstico todavía se basa en criterios clínicos y en la exclusión de patología orgánica. Ello condiciona un manejo terapéutico subóptimo y deteriora significativamente la calidad de vida de estos pacientes, lo cual conlleva un aumento de los costes directos e indirectos en la sociedad, que alcanzan cifras próximas al 5 % del gasto sanitario nacional en muchos países occidentales (3). A pesar de su elevada prevalencia, la fisiopatología del SII y su desarrollo no están bien establecidos. Por lo tanto es fundamental investigar los mecanismos etiopatogénicos subyacentes y desarrollar herramientas diagnósticas y terapéuticas específicas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes y reduzcan el gasto sanitario.

Gracias al desarrollo de nuevas tecnologías, durante los últimos años se han realizado avances muy importantes en el campo de la biomedicina. Concretamente, los estudios genéticos han revelado la existencia de alteraciones asociadas a determinadas patologías, gracias a técnicas de secuenciación de genes candidatos o, incluso, de todo el genoma. Una de las estrategias más utilizadas es el análisis de polimorfismos genéticos, variantes del genoma debidas a mutaciones en determinadas secuencias (una o varias bases), que se transmiten a la descendencia y presentan cierta frecuencia tras múltiples generaciones. Los polimorfismos son la base de la evolución, aunque no siempre se consolidan en la población general. Aquellos que logran permanecer en las siguientes generaciones pueden aportar ventajas a los individuos o ser silentes, pero también pueden estar relacionados con el desarrollo de una enfermedad que pueda expresarse con elevada probabilidad (polimorfismos de alta penetrancia) o con baja probabilidad (polimorfismos de baja penetrancia) en aquellos sujetos portadores de la variante. Al igual que en otras patologías, la prevalencia del SII en familias, durante generaciones, sugiere la existencia de factores genéticos asociados, aunque hasta el momento no se ha identificado un gen o grupo de genes responsables de su desarrollo.

La búsqueda de alteraciones genéticas asociadas al SII ha estado condicionada por las manifestaciones clínicas propias de esta entidad, así como por los hallazgos biológicos obtenidos en estudios experimentales. Así, hasta el momento, se han evaluado más de 50 genes con funciones específicas sobre las funciones motora, secretora y de barrera intestinal, con la función inmunológica y con genes relacionados con trastornos psiquiátricos (4,5). Una de las áreas de mayor estudio en el SII es la función inmunológica, dadas las diferencias identificadas en estos pacientes respecto a la población sana, la presencia de micro-inflamación mucosa de bajo grado y su relación

Editorial

con la disfunción intestinal en estos pacientes (6,7). Asimismo, varios mediadores inmunitarios presentes en el plasma han sido propuestos como biomarcadores para el diagnóstico del SII, debido a su expresión diferencial respecto a sujetos control. Sin embargo, estas diferencias no se han reproducido en otros estudios, por lo que hasta el momento no se ha validado ninguna molécula.

En el presente número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* Schmulson y cols. (8) exponen el primer estudio de asociación entre polimorfismos de los mediadores inmunitarios: la interleucina (IL)-10 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) llevado a cabo en México. Estudios previos han sugerido el desequilibrio en la señalización de citoquinas como factor etiológico en el desarrollo del SII (9,10). La secreción de la citoquina pro-inflamatoria TNF- α se asocia a un polimorfismo de un solo nucleótido o SNP en la región promotora de este gen (-308 G/A), siendo el alelo A (A/A o G/A) el que determina el aumento en la producción de TNF- α (11). Por su parte, la producción de la citoquina anti-inflamatoria IL-10 está asociada con los SNP en las posiciones (-1082 G/A) y (-819 C/T) (12), siendo el genotipo (A/A en -1082 y T/T en -819) el que determina la menor producción de IL-10. El trabajo presentado en este número se basa en un estudio previo de los mismos autores, en el que identifican menor concentración sérica de IL-10 y mayor de TNF- α en pacientes de SII respecto a controles sanos, en la población mexicana (13). Los resultados no revelaron diferencias en la frecuencia de genotipos de alto productor para IL-10 ni para TNF- α , aunque sí una mayor frecuencia de genotipo de bajo productor de IL-10 en aquellos pacientes de SII del subtipo diarrea (SII-D). Los resultados del presente estudio son comparables a otro trabajo anterior que demostró que la alta producción de IL10 (-1082 G/G) es menos frecuente en pacientes con SII en comparación con controles sanos (14), aunque estudios realizados en diferentes países no han hallado estas asociaciones, por lo que estos resultados se deben interpretar con cautela. Aunque se desconoce la implicación directa de estas citoquinas en la etiopatogénesis del SII, la persistencia de la inflamación de bajo grado podría ser consecuencia de la menor producción de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10, así como de mayor producción de citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α (15) o IL1- β (16), o, incluso, de un desequilibrio entre estas citoquinas, regulado a nivel post-transcripcional.

Aunque son necesarios estudios poblacionales a gran escala para validar estas observaciones, el hallazgo de un genotipo asociado a la menor producción de IL-10 en los pacientes de SII-D sugiere una predisposición genética al desarrollo de alteraciones asociadas a un menor componente antiinflamatorio en este subgrupo clínico. Los estudios que incluyen un mayor número de sujetos permiten, además, valorar la posible asociación entre la presencia de polimorfismos y otros factores relacionados con el SII, como son el nivel de estrés psicológico, el sexo y la presencia de otras enfermedades, comunes en estos pacientes, como la fatiga crónica o ciertos trastornos psiquiátricos. Hay que destacar que este tipo de estudios comporta un coste elevado, por lo que los trabajos realizados con un número de sujetos como el aquí presentado (< 150) son importantes ya que representan un primer abordaje, necesario para plantear estudios posteriores a gran escala.

A pesar de los avances realizados en los últimos años, la fisiopatología del SII sigue siendo desconocida. El mayor obstáculo para su conocimiento es posible que sea el propio fenotipo del SII, ya que es un trastorno heterogéneo e inestable, cuyo desarrollo es claramente multifactorial. Es importante también tener en cuenta factores ambientales, ya que son componentes determinantes en la manifestación de los síntomas en el SII. La realización de estudios genéticos requiere de sujetos caracterizados clínicamente, de forma que permitan posteriores análisis de correlación entre

Editorial

los hallazgos biológicos y clínicos, y factores ambientales, con el fin de identificar factores asociados al desarrollo del SII. Con la ayuda de las tecnologías a nuestro alcance, y gracias a los conocimientos adquiridos en los últimos años, es posible que estemos cerca de definir los mecanismos etiopatogénicos que subyacen al SII, ya sean condicionados por la predisposición genética individual, por la exposición a determinados factores externos, o sea la confluencia de ambos la que origine el SII.

Ana M. González-Castro¹ y María Vicario^{1,2}

¹Grupo de Neuro-immuno-gastroenterología. Laboratorio de Fisiología y Fisiopatología Digestiva. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ²CIBERehd

BIBLIOGRAFÍA

1. Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1793-801.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
3. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(Supl. 1):121-9.
4. Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:45-67.
5. Van Tilburg MA, Whitehead WE. New paradigm for studying genetic contributions to irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012;57:2484-6.
6. Camilleri M, Katzka DA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G1075-84.
7. Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: An organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013;62:1160-8.
8. Schmulson M, Pulido-London D, Rodríguez O, Morales-Rochlin N, Martínez-García R, Gutiérrez-Ruiz MC, et al. IL-10 and TNF- α polymorphisms in subjects with irritable bowel syndrome in Mexico. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:392-9.
9. Van der Veek PJ, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2510-6.
10. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006;130:304-11.
11. Poli F, Boschiero L, Giannoni F, Tonini M, Scalamogna M, Ancona G, et al. Tumour necrosis factor- α gene polymorphism: Implications in kidney transplantation. *Cytokine* 2000;12:1778-83.
12. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24:1-8.
13. Schmulson M, Pulido-London D, Rodríguez O, Morales-Rochlin N, Martínez-García R, Gutiérrez-Ruiz MC, et al. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol* 2012;107:747-53.
14. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: Evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003;52:91-3.
15. Scheinin T, Butler DM, Salway F, Scallon B, Feldmann M. Validation of the interleukin-10 knockout mouse model of colitis: Antitumour necrosis factor-antibodies suppress the progression of colitis. *Clin Exp Immunol* 2003;133:38-43.
16. Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1 β in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:523-6.