



# Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## O-27 - MAYOR PREVALENCIA DE VARIANTES PATOGENICAS RARAS DEL GEN SACARASA-ISOMALTASA EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

K. García-Etxebarria<sup>1,2</sup>, T. Zheng<sup>3,4</sup>, F. Bonfiglio<sup>1,3</sup>, L. Bujanda<sup>1,5</sup>, A. Dlugosz<sup>6</sup>, G. Lindberg<sup>6</sup>, P.T. Schmidt<sup>6</sup>, P. Karling<sup>7</sup>, B. Ohlsson<sup>8</sup>, M. Simren<sup>9</sup>, S. Walter<sup>10</sup>, G. Nardone<sup>11</sup>, R. Cuomo<sup>12</sup>, P. Usai-Satta<sup>13</sup>, F. Galeazzi<sup>14</sup>, M. Neri<sup>15</sup>, P. Portincasa<sup>16</sup>, M. Bellini<sup>17</sup>, G. Barbara<sup>18</sup>, D. Jonkers<sup>19</sup>, L. Chang<sup>20</sup>, E.A. Mayer<sup>20</sup>, M.M. Wouters<sup>21</sup>, G. Boeckxstaens<sup>21</sup>, M. Camilleri<sup>22</sup>, A. Franke<sup>23</sup> y M. d'Amato<sup>1,2,4,24</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastrointestinal and Liver Diseases, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián. <sup>2</sup>Unit of Clinical Epidemiology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. <sup>3</sup>Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. <sup>4</sup>Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd. Universidad del País Vasco, UPV/EHU. San Sebastián. <sup>6</sup>Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suecia. <sup>7</sup>Division of Medicine, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Suecia. <sup>8</sup>Lund University, Skåne University Hospital, Department of Internal Medicine, Lund, Suecia. <sup>9</sup>Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia. <sup>10</sup>Division of Neuro and Inflammation Science, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Suecia. <sup>11</sup>Gastroenterology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Naples, Italia. <sup>12</sup>Digestive Motility Diseases, Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University Hospital, Naples, Italia. <sup>13</sup>S.C. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari, Italia. <sup>14</sup>UOC Gastroenterologia, Padova University Hospital, Padova, Italia. <sup>15</sup>Department of Medicine and Aging Sciences and CESI, G. D'Annunzio University & Foundation, Chieti, Italia. <sup>16</sup>Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, DIMO, Clinica Medica "A. Murri", University of Bari Medical School, Bari, Italia. <sup>17</sup>Gastroenterology Unit, Department of Gastroenterology, University of Pisa, Pisa, Italia. <sup>18</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, St. Orsola Malpighi Hospital, Bologna, Italia. <sup>19</sup>Department of Internal Medicine, NUTRIM School for Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Center+, Maastricht, Países Bajos. <sup>20</sup>G. Oppenheimer Center for Neurobiology of Stress and Resilience, Vatche and Tamar Manoukian Division of Digestive Diseases, David Geffen School of Medicine at UCLA, UCLA, Los Angeles, CA, EEUU. <sup>21</sup>Translational Research Center for Gastro Intestinal Disorders, TARGID, KU Leuven, Leuven, Bélgica. <sup>22</sup>Clinical Enteric Neuroscience Translational and Epidemiological Research, C.E.N.T.E.R., and Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, EEUU. <sup>23</sup>Institute of Clinical Molecular Biology, Christian Albrechts University of Kiel, Kiel, Alemania. <sup>24</sup>IKERBASQUE, Basque Science Foundation, Bilbao.

## Resumen

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo que padece entre el 10% y el 15% de la población, es la segunda causa de absentismo laboral y supone el 0,5% del presupuesto anual de sanidad. Los pacientes de SII suelen conectar algunos de los síntomas que padecen (dolor abdominal y diarrea, por ejemplo) con factores dietéticos, especialmente con el consumo de carbohidratos. De hecho, debida a la similitud con los síntomas de la deficiencia congénita de la sacarasa-isomaltasa (CSID) causada por mutaciones en el gen Sacarasa-Isomaltasa (SI), anteriormente nuestro grupo ha implicado variantes CSID en el SII apuntando a su posible rol

en la patología. Basado en estos antecedentes, en el presente trabajo profundizamos en el análisis de las variantes raras (VRs) del gen SI y su implicación en el SII. En primer lugar, seleccionamos todas las variantes patogénicas raras (SI-VPRs) presentes en el gen SI, basándonos en la anotación de las bases de datos M-CAP y CADD (N = 880 SI-VPRs). Después analizamos los SI-VPRs en una cohorte multi- céntrica de 2207 pacientes reclutados en los principales centro especializados de Bélgica, Estados Unidos, Italia, Países Bajos, y Suecia; estos pacientes fueron genotipados utilizando Arrays de genoma completo de Illumina donde se encuentran disponibles 46 SI-VPRs y, entre éstas, 17 SI-VPRs tuvieron al menos un portador en los pacientes analizados. Por último, las frecuencias de los portadores de las SI-VPRs fue comparada con las frecuencias extraídas de la población étnicamente equivalente del Exome Aggregation Consortium (ExAC). Individualmente, la mayoría de las SI-VPRs mostraron una mayor frecuencia en los casos de SII que en controles. Acumulados, la frecuencia de portadores de SI-VPRs fue significativamente mayor en pacientes SII que en portadores de la población general ExAC (3,99% vs 2,78%;  $\chi^2$  p = 0,00049). Así mismo, los subtipos SII con mayor prevalencia SI-VPR fueron diarrea (4,2%; p = 0,0045) y estreñimiento (4,51%; p = 0,0055). Teniendo en cuenta estos resultados, podemos concluir que existe una mayor incidencia de variantes patogénicas raras del gen sacarasa-isomaltasa en los pacientes con síndrome del intestino irritable. La caracterización de este gen y sus variantes patogénicas raras en los pacientes puede ser de utilidad para su estratificación y, por ello, para la personalización de su tratamiento.