



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^{1,2}, T. Zheng^{3,4}, F. Bonfiglio^{1,3}, L. Bujanda^{1,5}, A. Dlugosz⁶, G. Lindberg⁶, P.T. Schmidt⁶, P. Karling⁷, B. Ohlsson⁸, M. Simren⁹, S. Walter¹⁰, G. Nardone¹¹, R. Cuomo¹², P. Usai-Satta¹³, F. Galeazzi¹⁴, M. Neri¹⁵, P. Portincasa¹⁶, M. Bellini¹⁷, G. Barbara¹⁸, D. Jonkers¹⁹, L. Chang²⁰, E.A. Mayer²⁰, M.M. Wouters²¹, G. Boeckxstaens²¹, M. Camilleri²², A. Franke²³ y M. d'Amato^{1,2,4,24}

¹Department of Gastrointestinal and Liver Diseases, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián. ²Unit of Clinical Epidemiology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ³Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ⁴Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd. Universidad del País Vasco, UPV/EHU. San Sebastián. ⁶Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suecia. ⁷Division of Medicine, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Suecia. ⁸Lund University, Skåne University Hospital, Department of Internal Medicine, Lund, Suecia. ⁹Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia. ¹⁰Division of Neuro and Inflammation Science, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Suecia. ¹¹Gastroenterology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Naples, Italia. ¹²Digestive Motility Diseases, Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University Hospital, Naples, Italia. ¹³S.C. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari, Italia. ¹⁴UOC Gastroenterologia, Padova University Hospital, Padova, Italia. ¹⁵Department of Medicine and Aging Sciences and CESI, G. D'Annunzio University & Foundation, Chieti, Italia. ¹⁶Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, DIMO, Clinica Medica "A. Murri", University of Bari Medical School, Bari, Italia. ¹⁷Gastroenterology Unit, Department of Gastroenterology, University of Pisa, Pisa, Italia. ¹⁸Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, St. Orsola Malpighi Hospital, Bologna, Italia. ¹⁹Department of Internal Medicine, NUTRIM School for Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Center+, Maastricht, Países Bajos. ²⁰G. 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. ²¹Translational Research Center for Gastro Intestinal Disorders, TARGID, KU Leuven, Leuven, Bélgica. ²²Clinical 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. ²³Institute of Clinical Molecular Biology, Christian Albrechts University of Kiel, Kiel, Alemania. ²⁴IKERBASQUE, 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%; χ^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.