



Gastroenterología y Hepatología



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

O-13 - UN ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO IDENTIFICA UN LOCUS EN EL CROMOSOMA 9 QUE AFECTA AL RIESGO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE EN MUJERES

F. Bonfiglio^{1,2}, T. Zheng^{2,3}, K. García-Etxebarria^{1,4}, F. Hadizadeh², L. Bujanda^{1,5}, F. Bresso⁶, L. Agreus⁷, A. Andreasson^{7,8}, A. Dlugosz⁹, G. Lindberg⁹, P. Thelin-Schmidt⁹, P. Karling¹⁰, B. Ohlsson¹¹, M. Simren¹², S. Walter¹³, G. Nardone¹⁴, R. Cuomo¹⁵, P. Usai-Satta¹⁶, F. Galeazzi¹⁷, M. Neri¹⁸, P. Portincasa¹⁹, M. Bellini²⁰, G. Barbara²¹, A. Latiano²², M. Hübenthal²³, V. Thijs²⁴, M.G. Netea^{25,26}, D. Jonkers²⁷, L. Chang²⁸, E.A. Mayer²⁸, M.M. Wouters²⁹, G. Boeckstaens²⁹, M. Camilleri³⁰, A. Franke²³, A. Zhernakova³¹ y M. d'Amato^{1,4,32,33}

¹Unit of Gastrointestinal Genetics, Department of Gastrointestinal and Liver Diseases, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián. ²Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ³Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ⁴Unit of Clinical Epidemiology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd. Universidad del País Vasco, UPV/EHU, San Sebastián. ⁶Gastroenterology Unit, Tema inflammation and infection, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suecia. ⁷Division for Family Medicine and Primary Care, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ⁸Stress Research Institute, Stockholm University, Stockholm, Suecia. ⁹Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suecia. ¹⁰Division of Medicine, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Suecia. ¹¹Lund University, Skåne University Hospital, Department of Internal Medicine, Lund, Suecia. ¹²Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia. ¹³Division of Neuro and Inflammation Science, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Suecia. ¹⁴Gastroenterology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Naples, Italia. ¹⁵Digestive Motility Diseases, Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University Hospital, Naples, Italia. ¹⁶S.C. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari, Italia. ¹⁷UOC Gastroenterologia, Padova University Hospital, Padova, Italia. ¹⁸Department of Medicine and Aging Sciences and CESI, G. D'Annunzio University & Foundation, Chieti, Italia. ¹⁹Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, DIMO, Clinica Medica "A. Murri", University of Bari Medical School, Bari, Italia. ²⁰Gastroenterology Unit, Department of Gastroenterology, University of Pisa, Pisa, Italia. ²¹Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, St. Orsola Malpighi Hospital, Bologna, Italia. ²²Division of Gastroenterology, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital, San Giovanni Rotondo, Italia. ²³Institute of Clinical Molecular Biology, Christian Albrechts University of Kiel, Kiel, Alemania. ²⁴Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Heidelberg, Victoria, Australia. ²⁵Department of Internal Medicine and Radboud Center of Infectious Diseases, RCI, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Países Bajos. ²⁶Department for Genomics & Immunoregulation, Life and Medical Sciences Institute, LIMES, University of Bonn, Bonn, Alemania. ²⁷Department of Internal Medicine, NUTRIM School for Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Center+, Maastricht, Países Bajos. ²⁸G. 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. ²⁹Translational Research Center for Gastro Intestinal Disorders, TARGID, KU Leuven, Leuven, Bélgica. ³⁰Clinical 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. ³¹Department of Genetics, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos. ³²Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ³³IKERBASQUE, Basque Science Foundation, Bilbao.

Resumen

La predisposición genética al síndrome del intestino irritable (SII) ha sido probada en estudios clásicos de familias y gemelos, y en un reciente estudio epidemiológico a nivel nacional en Suecia. A pesar de ello, los estudios genéticos a gran escala han sido insuficientes, sobre todo debido a la escasez de cohortes de pacientes del tamaño adecuado, y a la heterogeneidad de los resultados observados en distintos estudios epidemiológicos. Para identificar variantes comunes asociadas con el SII, analizamos los datos genéticos de una cohorte basada en población, que consiste en ~500.000 individuos genotipados (UK Biobank), y comparamos los participantes que declararon un diagnóstico de SII por parte de un doctor (grupo caso; N = 9.576) con el resto de la cohorte (grupo control; N = 336.499). Mediante el análisis de 7.287.191 marcadores SNP de gran calidad y utilizando una regresión logística bajo el modelo aditivo, identificamos un locus significativo a nivel de genoma completo en el cromosoma 9q31.2 (rs10512344, $p = 3,57 \times 10^{-8}$), y 13 loci adicionales con una significación sugestiva ($p < 5,0 \times 10^{-6}$). Basado en las coordenadas genómicas, desequilibrio de ligamiento (DL) regional, y las interacciones de la cromatina, un total de 93 genes fueron localizados en los 14 loci de riesgo identificados. Las anotaciones funcionales de estos genes indicaron que la regulación de la actividad de los canales de iones sea la ruta metabólica más plausible que contribuya al riesgo al SII. Análisis adicionales estratificados por sexo, incluyendo también casos SII de centros especializados (N = 2.045), revelaron que el hallazgo significativo a nivel de genoma del locus 9q31.2 es específico de mujeres ($p = 4,29 \times 10^{-10}$), en particular en mujeres con SII con estreñimiento (SII-E; $p = 0,015$). El análisis del genotipo y datos diarios de deposiciones disponibles de 249 individuos de la cohorte poblacional PopCol reveló que el alelo de riesgo SII-E también está robustamente correlacionado con heces más duras en mujeres ($p = 0,0012$ y $\beta = -1,105$). Algunos genes causantes candidatos del locus 9q31.2 también mostraron que afectan a la edad de menarquía en estudios de genoma completo previos, e incluyen al gen IKBKAP cuyas mutaciones causan disautonomía familiar. En resumen, nuestros hallazgos pueden aportar bases adicionales para la investigación del papel de los canales de iones, hormonas sexuales y disfunciones autónomas en SII y abrir nuevas líneas de investigación en el SII y el estreñimiento.