



# Gastroenterología y Hepatología



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

## 52 - VARIANTES FUNCIONALES RARAS ASOCIADAS CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTI-TNF EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN

M. Chaparro<sup>1</sup>, A. Aterido<sup>2</sup>, I. Guerra<sup>3</sup>, M. Iborra<sup>4</sup>, J.L. Cabriada<sup>5</sup>, L. Bujanda<sup>6</sup>, C. Taxonera<sup>7</sup>, V. García-Sánchez<sup>8</sup>, I. Marín-Jiménez<sup>9</sup>, M. Barreiro-de Acosta<sup>10</sup>, I. Vera<sup>11</sup>, M.D. Martín-Arranz<sup>12</sup>, B. Hernández-Breijo<sup>13</sup>, F. Mesonero<sup>14</sup>, L. Sempere<sup>15</sup>, F. Gomollón<sup>16</sup>, J. Hinojosa<sup>17</sup>, A. Algaba<sup>3</sup>, B. Beltrán<sup>4</sup>, A. Rodríguez Pescador<sup>5</sup>, J.M. Banales<sup>6</sup>, D. Olivares<sup>7</sup>, P. Aguilar-Melero<sup>8</sup>, L. Menchén<sup>9</sup>, R. Ferreiro-Iglesias<sup>10</sup>, I. Blázquez Gómez<sup>11</sup>, B. Benítez García<sup>12</sup>, L.G. Guijarro<sup>18</sup>, A.C. Marín<sup>1</sup>, D. Bernardo<sup>1</sup>, S. Marsal<sup>19</sup>, A. Julia<sup>19</sup> y J.P. Gisbert<sup>1</sup>, en nombre del grupo de estudio PREDICROHN de GETECCU.

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-IP, Universidad Autónoma de Madrid y CIBEREHD, Madrid. <sup>2</sup>Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Vall d'Hebron y Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Instituto de Investigación de La Paz (IdiPaz), Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe y CIBEREHD, Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Galdakao. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Donostia, Instituto Biodonostia, UPV/EHU, Ikerbasque y CIBEREHD, Guipúzcoa. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico San Carlos e IdISSC, Madrid. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón e IiSGM, Madrid. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>13</sup>Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Immuno-Rheumatology Research Group, IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Alicante. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y CIBEREHD, Zaragoza. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Manises. <sup>18</sup>Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. <sup>19</sup>Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Barcelona.

## Resumen

**Objetivos:** Conocer el impacto de las variantes funcionales raras en la respuesta clínica al tratamiento anti-TNF en la EC.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con EC activa (CDAI > 150) tratados por primera vez con fármacos anti-TNF. Se secuenció el genoma completo (plataforma Illumina HiSeq4000). Respuesta clínica basada en la puntuación de CDAI en la semana 14 de tratamiento. Las variantes de baja frecuencia se clasificaron de acuerdo a su potencial dañino. La sobrerrepresentación de variantes dañinas en la vía de señalización del TNF se investigó utilizando el método SKAT-O. La implicación funcional de las variantes raras asociadas con la respuesta se evaluó mediante un análisis de enriquecimiento epigenético específico de tipo celular.

**Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes -61% alcanzaron la remisión y 24% fueron no

respondedores primarios al tratamiento anti-TNF (tabla 1). Se identificaron 3.250 variantes funcionales raras asociadas con la respuesta a los anti-TNF. El mayor potencial dañino se detectó en 10 SNPs que causan la pérdida de función (LoF) del transcrito (tabla 2). Se encontraron 2 mutaciones LoF homocigotas en los genes *HLA-B* y *HLA-DRB1* asociados con la falta de respuesta y remisión, respectivamente. Las variantes LoF de todo el genoma mostraron un enriquecimiento significativo en marcas epigenéticas específicas de tejido gastrointestinal (colon,  $p = 4,11e-4$ ; duodeno,  $p = 0,011$ ). La carga de la variación dañina en la vía de señalización del TNF se asoció con la respuesta a los anti-TNF ( $p = 0,018$ ); las variantes dañinas mostraron un enriquecimiento significativo en marcas epigenéticas específicas de células T CD8+ ( $p = 6,01e-4$ ) y CD4+ ( $p = 0,032$ ).

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Sexo masculino (%)	22 (53,7)
Localización (%)	
Ileal	14 (34)
Cólica	6 (14,6)
Ileocólica	17 (41,5)
Patrón (%)	
Inflamatorio	21 (51,2)
Estenosante	5 (12)
Fistulizante	11 (26,8)
Enfermedad perianal (%)	8 (19,5)
Manifestaciones extraintestinales (%)	14 (34)
Cirugía previa (%)	17 (41,5)
Hábito tabáquico (%)	16 (39)
Esteroides	7 (17)
Inmunomoduladores (%)	
Tiopurinas	30 (73)
Metotrexato	3 (7,3)
Tipo de anti-TNF (%)	
Adalimumab	16 (39)
Infliximab	25 (61)

### **P-52b.jpg**

**Conclusiones:** Las variantes funcionales raras están involucradas en la respuesta los anti-TNF en la EC. El análisis de enriquecimiento epigenético específico de tipo celular sugiere que la mucosa intestinal y las células T CD8 + son los principales mediadores de esta respuesta. Estos hallazgos proporcionan nuevos conocimientos sobre la heterogeneidad subyacente de la EC, revelando la base de los mecanismos biológicos dependientes de TNF.