

Polimorfismos genéticos en la progresión de la enfermedad hepática

JESÚS M. BAÑALES Y JUAN F. MEDINA

División de Hepatología y Terapia Génica. CIMA y Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Con el desarrollo de la biología y de la genética molecular, los avances en medicina han experimentado una notable aceleración. De hecho, en la actualidad es casi imposible entender muchos de los progresos en los diversos campos de la medicina si no se posee un mínimo conocimiento de los procesos de expresión génica y de las tecnologías que posibilitan su estudio en la salud y la enfermedad. La disponibilidad de la secuencia del genoma humano permite hoy día estudiar de un modo más exhaustivo las distintas variaciones de esta secuencia y su asociación causal con el desarrollo y progresión de múltiples enfermedades o la predisposición a otras muchas. Efectivamente, hay enfermedades monogénicas (con herencia mendeliana) que

son el resultado de una alteración en un único gen; a veces, la afectación de cualquiera de los genes implicados en una cascada de señalización proteica, enzimática, metabólica, etc., puede conducir también a un cuadro patológico común. Por otra parte, existen enfermedades que tienen una herencia multifactorial compleja, que aparecen cuando se presenta una combinación favorable de variaciones genéticas, bien como predisponentes ante factores exógenos más o menos inusuales, bien como desencadenantes por sí mismas de este tipo de enfermedades poligénicas. Prácticamente todas las enfermedades crónicas del hígado tienen componentes genéticos en alguno de los sentidos mencionados.

Puntos clave

● La disponibilidad de la secuencia del genoma humano facilita el estudio exhaustivo de sus polimorfismos y la asociación causal de éstos con el desarrollo y progresión de enfermedades hepáticas o la predisposición a ellas.

● La afectación hepática admite diferentes grados de intensidad, que depende no sólo del tipo de alteración genética y de la homocigosis frente a la heterocigosis con que se presenta, sino de la interacción con otros factores genéticos del individuo afectado así como de factores exógenos y medioambientales.

● La mayoría de las hepatopatías crónicas con componentes poligénicos termina asociándose con fibrosis hepática progresiva, que se ve favorecida en un contexto de polimorfismos que predisponen a la fibrogenesis.

● En las enfermedades hepáticas poligénicas asociadas con fenómenos de autoinmunidad (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune), diversos estudios señalan la influencia de polimorfismos en genes inmunorreguladores.

● Muchas de las enfermedades hereditarias monogénicas que afectan al hígado, ya sean colestásicas, hiperbilirrubinémicas, metabólicas o de depósito, tienen identificadas las mutaciones causantes de la enfermedad.

Factores genéticos en las enfermedades hepáticas

Las variaciones, modificaciones o mutaciones que distingue el genoma de un individuo del de otro se conocen como polimorfismos genéticos y se extienden a lo largo de todo el genoma con una frecuencia de 1 cada 1.000-2.000 pares de bases. Hasta este momento, en el genoma humano se han descrito casi 2 millones de mutaciones. El tipo más común de mutaciones consiste en un cambio de un determinado nucleótido por otro diferente (*single nucleotide polymorphism*, SNP). En la web existe una amplia base de datos de SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=snp>). Las variaciones genéticas que afectan a regiones codificantes pueden conllevar cambios en la estructura y/o función de las proteínas codificadas y ser causa directa de enfermedades por sí mismos o en combinación con otros factores. Los polimorfismos localizados en otras regiones del gen y que afectan a su transcripción, a la estabilidad del ARNm o a su patrón de *splicing*, pueden tener también relevancia fisiopatológica¹. La cirrosis alcohólica (*alcohol-induced liver disease*, ALD)² es un ejemplo ilustrativo del modo en que factores exógenos tienen una mayor o menor incidencia patológica según el sustrato genético del individuo afectado. En esta enfermedad, es evidente la relación causal del consumo excesivo de alcohol. Sin embargo, no todos los individuos que consumen esas cantidades de alcohol presentan cirrosis. Además, entre los individuos que desarrollan la enfermedad, existe una gran variabilidad en lo que a la afectación hepática se refiere, salvo en el caso de gemelos monocigóticos en los que sí existe una gran concordancia³. Por todo esto, hoy se considera que el cuadro clínico de cirrosis es consecuencia de una interacción compleja

de factores genéticos predisponentes con factores ambientales y de conducta. En relación con los factores genéticos, se ha prestado atención no sólo a los genes implicados en el metabolismo del etanol (de la alcohol-deshidrogenasa o ADH, de la aldehído-deshidrogenasa o ALDH y del citocromo P450IIE1 o CYP2E1), sino también a los genes de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1 β (IL-1 β). Algo similar se puede considerar en relación con el desarrollo y la progresión de otras enfermedades crónicas, como la esteatohepatitis no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), la hepatitis crónica inducida por el virus de la hepatitis C (VHC) y algunas hepatopatías asociadas a fenómenos de autoinmunidad, como la cirrosis biliar primaria (*primary biliary cirrhosis*, PBC), en las que factores poligénicos parecen tener un papel importante.

Más evidente es, si cabe, el papel de factores genéticos en enfermedades hereditarias monogénicas con afectación hepática. Además, en muchas de estas enfermedades, la misma afectación hepática admite grados de intensidad, que depende no sólo del tipo de alteración genética y de la homocigosis frente a la heterocigosis con que se presenta, sino de la interacción con otros factores genéticos del individuo afectado así como de factores exógenos y medioambientales. Un ejemplo ilustrativo de esta situación es la cirrosis focal y su intensidad en el contexto de algunas de las múltiples mutaciones en el gen *CFTR* (*cystic fibrosis conductance transmembrane regulator*), responsable de la fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF).

A continuación se esbozan algunos detalles relevantes de las dos situaciones mencionadas, p. ej., de hepatopatías con componentes poligénicos y de hepatopatías relacionadas con alteraciones monogénicas.

Hepatopatías crónicas con componentes poligénicos

Casi todas las hepatopatías crónicas terminan asociándose con la aparición de fibrosis hepática, cuya gravedad puede conducir a un cuadro de cirrosis establecida (revisado recientemente¹). Diversos estudios en modelos animales con alteraciones genéticas (*knockouts*, transgénicos y mutantes naturales) han ayudado a entrever el papel profibrogénico de proteínas como la leptina, TIMP-1 (*tissue inhibitor of metalloproteinases 1*) y Fas, además de lo ya conocido acerca del TGF- β 1 (*transforming growth factor* β 1) y otras proteínas de su vía de señalización, como SMAD-3. Por otra parte, los estudios en modelos genéticos han señalado el papel antifibrogénico (en general, favoreciendo la acción de las colagenasas), de otras proteínas, como la citocina antiinflamatoria IL-10. En este sentido, interesa destacar que la NOS-2 (*nitric oxide synthase 2*) y el INF- γ (interferón gamma) parecen tener también un papel antifibrogénico.

En humanos, el VHC y el alcohol son los agentes causales de fibrosis más frecuentes y ya se han descrito polimorfismos en múltiples genes que influyen en el grado de afectación y de progresión del daño por estos y otros agentes¹. Los datos referentes a la IL-10 parecen concordar con los hallazgos en animales. Así, el polimorfismo de la región promotora -627 \rightarrow A conlleva una disminución de la transcripción del

gen de esta citocina antiinflamatoria y se asocia con un aumento de la fibrosis hepática¹. Por otra parte, SNP en la región promotora del gen de la citocina proinflamatoria IL-1 β (-511C \rightarrow T y -3953T \rightarrow C) y variaciones en el número de secuencias repetidas en tándem en el intrón 2 del gen del receptor de la IL-1, conllevan aumentos de la transcripción y se han visto asociados con una mayor fibrosis, tanto en la hepatopatía alcohólica como en la cirrosis biliar primaria¹. Algo semejante se ha descrito con el polimorfismo -308G \rightarrow A en el promotor del gen del TNF- γ , no sólo en estas 2 enfermedades, sino también en la hepatitis crónica por VHC⁴. En esta última, parece que el polimorfismo -6G \rightarrow A del gen del angiotensinógeno conlleva un aumento de la transcripción y se asocia con un aumento de la fibrosis⁴. El papel profibrogénico de polimorfismos en regiones codificantes de los genes de la hemocromatosis (HFE) y del CYP2E1 en las enfermedades mencionadas y en el NASH sigue siendo objeto de debate, debido a los resultados discrepantes en los estudios realizados hasta el momento¹.

En enfermedades hepáticas asociadas con fenómenos de autoinmunidad (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune), diversos estudios señalan la influencia de polimorfismos en genes inmunorreguladores. Además de los ya mencionados para la cirrosis biliar primaria, cabría destacar los hallazgos que relacionan la susceptibilidad e intensidad de estos procesos con diversos alelos de genes del MHC-II, de CTL-4¹, del receptor de la vitamina D⁵ y de la apolipoproteína E⁶.

Lógicamente, la consideración pormenorizada de las enfermedades neoplásicas del hígado (esencialmente hepatocarcinoma y colangiocarcinoma), desborda el objetivo de esta revisión. Valga considerar aquí únicamente dos aspectos: a) las células tumorales suelen presentar mutaciones en múltiples genes implicados en el ciclo celular y/o en la apoptosis; además, las células tumorales son capaces de propagarse escapando de los sistemas de inmunidad celular en el contexto de polimorfismos predisponentes en genes de estos sistemas; b) en un porcentaje importante de pacientes, el daño causado por una hepatitis crónica por el VHC suele abocar a la aparición de hepatocarcinoma, mientras la progresión de la colangitis esclerosante primaria termina con frecuencia en presentación de un colangiocarcinoma.

Hepatopatías relacionadas con alteraciones monogénicas

Las enfermedades hepáticas relacionadas con alteraciones monogénicas son objeto de un intenso estudio en lo que se refiere a los polimorfismos que las originan. Aquí cabe únicamente considerar algunas de ellas, remitiendo al lector tanto a la bibliografía en revistas especializadas como a las bases de datos disponibles en la web. Los números de 6 cifras indicados en paréntesis junto a las diversas enfermedades y genes se refieren a los accesos en la base de datos OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>). A continuación se consideran algunos de estos procesos, que se engloban en enfermedades colestásicas, hiperbilirrubinémicas, metabólicas y de depósito.

Las colestasis monogénicas suelen ser el resultado de mutaciones en genes de los diversos sistemas de transporte que participan en la generación de la bilis a lo largo del tracto canalículo-biliar^{7,8}. Una de las más estudiadas es la fibrosis quística o CF (219700)⁹, ya que es la enfermedad hereditaria más común entre la población caucásica. En ella resultan afectados fundamentalmente los aparatos respiratorio y digestivo, incluyendo con frecuencia una afectación pancreática. Hasta el momento se han descrito más de 1.000 mutaciones en el gen del canal de cloro CFTR (602421) que son capaces de causar la enfermedad. La mutación más frecuente (70% de los alelos) consiste en una delección de los 3 nucleótidos del codón F508¹⁰. En el hígado, la proteína CFTR se expresa en los conductos biliares intrahepáticos, donde tiene un papel relevante en la fluidificación de la bilis en respuesta a la secretina. El estímulo del canal CFTR permite la salida de aniones Cl⁻, que a su vez se intercambian con aniones bicarbonato a través de un intercambiador de aniones. Se estima que el 17-25% de los pacientes con fibrosis quística tiene afectación hepática¹¹. El taponamiento y la obstrucción de los conductos biliares puede favorecer el cuadro histopatológico característico de la afectación hepática por CF, consistente en una cirrosis focal nodular y multilobular¹¹. La intensidad de la afectación podría estar relacionada con el tipo de mutaciones de la enfermedad de base.

Hoy día se va detectando una gran cantidad de mutaciones en genes diversos como responsables de las colestasis familiares intrahepáticas. Se conocen 2 tipos fenotípicos, uno recurrente y benigno (*benign recurrent intrahepatic cholestasis*, BRIC), y otro progresivo (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC). En la tabla 1 se señalan los diversos genes afectados en cada

uno de estos cuadros y algunos polimorfismos de los muchos descritos últimamente¹²⁻¹⁸. Es interesante reseñar que la PFIC1 y la forma más habitual de BRIC se deben a diferentes alteraciones en el mismo gen *FIC1* (o *ATP8B1*).

Las enfermedades hereditarias que cursan con un aumento de las concentraciones de bilirrubina en plasma se pueden dividir en 2 grandes grupos: las debidas a alteraciones en la enzima responsable de la conjugación de la bilirrubina (la UDP-glucuronil transferasa) y las debidas a alteraciones genéticas relacionadas con el transporte de la bilirrubina conjugada (tabla 2)¹⁹⁻²⁹. Por último, cabe considerar las enfermedades de origen metabólico y de depósito. Además de las señaladas en la tabla 3^{30,43}, se pueden considerar los cuadros por déficit de α -1-antitripsina⁴⁴ debidos a mutaciones en el gen *AAT* o *PII* (107400) y las múltiples variantes del síndrome cerebrohepatorrenal o de Zellweger (214100) debidas a alteraciones en diversos genes de la biogénesis de los peroxisomas. También se encuentran 2 enfermedades por depósito que se asocian a cirrosis familiar: la de depósito de glucógeno tipo IV (232500) por mutaciones en el gen *GBE1* (607839)⁴⁵ y la galactosemia (230400), debida a mutaciones en el gen *GALT* (606999)^{46,47}. Otro cuadro de cirrosis familiar es la cirrosis familiar criptogénica (215600), que puede deberse a mutaciones en los genes *KRT8* (148060) o *KRT18* (148070).

Por último, interesa resaltar que también hay casos de gran predisposición familiar al hepatocarcinoma (114550) y que se ha ligado a las siguientes regiones cromosómicas: 17p13.1, 16p13.3, 8p22-p21.3, 7q31 y 3p22-p21.3. Además, muchos de los procesos mencionados anteriormente predisponen al desarrollo del hepatocarcinoma, como es el caso de la hemocromatosis, enfermedad de Wilson y la deficiencia de α -1-antitripsina.

Tabla 1. Colestasis intrahepáticas hereditarias

| Enfermedad | Gen alterado | Variantes alélicas | Alteración proteica | Referencia |
|--|----------------------------------|--------------------|---------------------|------------|
| PFIC1 (211600) | <i>FIC1 (ATP8B1)</i> (602397) | 923G→T | G308V | 12 |
| | | 2674G→A | G892R | 12 |
| | | 863T→C | I288S | 12 |
| | | 1660G→A | D554N | 13 |
| BRIC (243300) (forma de BRIC no ligada a FIC1) | <i>FIC1 (ATP8B1)</i> (602397) | 1982T→C | I661T | 12 |
| | | 2383-2391 | GNR(795-797) | 12 |
| | | ? | | 14 |
| PFIC2 (601847) | <i>BSEP (ABCB11)</i> (603201) | 1723C→T | R575ter | 15 |
| | | 890A→G | E297G | 15 |
| | | 908G | fs320ter | 15 |
| | | 1bp-ins,3767C | fs1295ter | 15 |
| PFIC3 (602347) | <i>MDR3 (ABCB4)</i> (171060) | 280-286 | fs161ter | 16 |
| | | 2869C→T | R957ter | 16 |
| | | 1604G→T | G535D | 17 |
| PFIC4 (607765) | <i>HSD3B7</i> (607764) | 1057-1058 | fs347ter | 18 |

PFIC: colestasis intrahepática familiar progresiva; BRIC: colestasis intrahepática recurrente benigna; Δ: delección; fs: *frame shift* o cambio del marco de lectura; ter: codón de terminación.

Tabla 2. Hiperbilirrubinemias familiares

| Enfermedad | Gen alterado | Variantes alélicas | Alteración proteica | Referencia |
|---|---------------------------------|--------------------|---------------------|------------|
| Hiperbilirrubinemias no conjugadas | | | | |
| Gilbert (143500) | <i>UGT1A1</i> (191740) | TA-ins,-26A | ↓ transcripción | 19 |
| | | 211G→A | G71R | 20, 21 |
| | | 686C→A | P229Q | 22 |
| Crigler-Najjar I (218800) | <i>UGT1A1</i> (191740) | 840C→A | C280ter | 23 |
| | | 1270A→G | Q357R | 24 |
| | | 1021C→T | R341ter | 25 |
| | | 1127C→T | S376F | 26 |
| Crigler-Najjar II (606785) | <i>UGT1A1</i> (191740) | 991C→T | Q331R | 25 |
| | | 524T→A | L175Q | 27 |
| Hiperbilirrubinemias conjugadas | | | | |
| Dubin-Johnson (237500) | <i>MRP2 (CMAOT)</i> (601107) | 2302C→T | R768W | 28 |
| | | 2272-2439 | G757-T813 | 28 |
| | | 1669-1815 | V556-A605 | 28 |
| | | 3517A→T | L173F | 29 |
| | | 3449G→A | R1150H | 29 |

Δ: delección; ter: codón de terminación.

Nota: las hiperbilirrubinemias no conjugadas tienen mutaciones en el mismo gen *UGT1A1*; la distinción clínica según las concentraciones séricas de bilirrubina se ha visto relacionada con el tipo de mutaciones en el gen.

Tabla 3. Enfermedades hepáticas hereditarias metabólicas y de depósito

| Enfermedad | Gen alterado | Variantes alélicas | Alteración proteica | Referencia |
|---|--|--------------------|---------------------|------------|
| Hemocromatosis (HFE) | | | | |
| Tipo 1 clásica o HFE1 (235200) | <i>HFE</i> (235200) | 845G→A | C282Y | 30 |
| | | 157G→A | V53M | 31 |
| | | 989G→T | R330M | 31 |
| Tipo 2 Juvenil o HFE2 (602390) | <i>HAMP</i> (606464) | 93G | fs179ter* | 32 |
| | | 166C→T | R56ter | 32 |
| Tipo 3 (604250) | <i>TFR2</i> (604720) | 750C→G | Y250ter | 33 |
| | | 515T→A | M172K | 34 |
| Tipo 4 (606069) | Ferroportin (<i>SIC11A3</i>) (604653) | 734A→C | N144H | 35 |
| | | 484-486 | V162ter | 36 |
| Hemosiderosis Ceruloplasmina (CP) (604290) | <i>(117700)</i> | 3019-1,G→A | D91ter | 37 |
| | | 2574G→A | W858ter | 38 |
| Enfermedad por depósito de cobre | | | | |
| Wilson (277900) | <i>ATP7B</i> (606882) | 2010-2016 | fs639ter | 39, 40 |
| | | 2142C→T | H714Q | 41 |
| | | 2744A→G | N915S | 41 |
| | | 3207T C→A/ G | H1069Q | 42,43 |

Δ: delección; fs: *frame shift* o cambio del marco de lectura; ter: codón de terminación; ter*: terminación elongada.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- **Battaler R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493-503.**
- Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *Faseb J* 2001;15:1335-49.
- Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207-15.
- **Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-33.**
- Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:126-31.
- Corpechot C, Benlian P, Barbu V, Chazouilleres O, Poupon RE, Poupon R. Apolipoprotein E polymorphism, a marker of disease severity in primary biliary cirrhosis? *J Hepatol* 2001;35:324-8.
- **Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003;83:633-71.**
- Colombo C, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Advances in familial and congenital cholestatic diseases. Clinical and diagnostic implications. *Dig Liver Dis* 2000;32:152-9.
- Colombo C, Battezzati PM, Strazzabosco M, Podda M. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. *Semin Liver Dis* 1998;18:227-35.
- Yang Y, Devor DC, Engelhardt JF, Ernst SA, Strong TV, Collins FS, et al. Molecular basis of defective anion transport in L cells expressing recombinant forms of CFTR. *Hum Mol Genet* 1993;2:1253-61.
- Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis* 2001;21:471-88.
- Bull LN, Van Eijk MJ, Pawlikowska L, DeYoung JA, Juijn JA, Liao M, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998;18:219-24.
- Klomp LW, Bull LN, Knisely AS, van Der Doelen MA, Juijn JA, Berger R, et al. A missense mutation in *FIG1* is associated with greenland familial cholestasis. *Hepatology* 2000;32:1337-41.
- Floreani A, Molaro M, Mottes M, Sangalli A, Baragiotta A, Roda A, et al. Autosomal dominant benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) unlinked to 18q21 and 2q24. *Am J Med Genet* 2000;95:450-3.
- Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-8.
- De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the *MDR3* gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:282-7.
- Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, García-Foncillas J, Zabalegui N, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;124:1037-42.
- Schwarz M, Wright AC, Davis DL, Nazer H, Bjorkhem I, Russell DW. The bile acid synthetic gene 3-hydroxy-5-C27-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000;106:1175-84.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, De Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-5.
- Maruo Y, Wada S, Yamamoto K, Sato H, Yamano T, Shimada M. A case of anorexia nervosa with hyperbilirubinaemia in a patient homozygous for a mutation in the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene. *Eur J Pediatr* 1999;158:547-9.
- Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998;46:21-6.
- Koiwai O, Nishizawa M, Hasada K, Aono S, Adachi Y, Mamiya N, et al. Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. *Hum Mol Genet* 1995;4:1183-6.
- Aono S, Yamada Y, Keino H, Sasaoka Y, Nakagawa T, Onishi S, et al. A new type of defect in the gene for bilirubin uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type I. *Pediatr Res* 1994;35:629-32.
- Francoeur J, Riviere A, Mokrani C, Khrouf N, Gottrand F, Myara A, et al. Crigler-Najjar syndrome type I in Tunisia may be associated with a founder effect related to the Q357R mutation within the *UGT1* gene. *Hum Mutat* 2002;19:570-1.
- Moghrabi N, Clarke DJ, Boxer M, Burchell B. Identification of an A-to-G missense mutation in exon 2 of the *UGT1* gene complex that causes Crigler-Najjar syndrome type 2. *Genomics* 1993;18:171-3.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Huang TJ, Lahiri P, Elferink RP, Van Es HH, et al. Mechanisms of inherited deficiencies of multiple UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in two patients with Crigler-Najjar syndrome, type I. *Faseb J* 1992;6:2859-63.
- Kadokol A, Sappal BS, Ghosh SS, Lowenheim M, Chowdhury A, Chowdhury S, et al. Interaction of coding region mutations and the Gilbert-type promoter abnormality of the *UGT1A1* gene causes moderate degrees of unconjugated hyperbilirubinemia and may lead to neonatal kernicterus. *J Med Genet* 2001;38:244-9.
- Wada M, Toh S, Taniguchi K, Nakamura T, Uchiomi T, Kohno K, et al. Mutations in the canicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene, a novel ABC transporter, in patients with hyperbilirubinemia II/Dubin-Johnson syndrome. *Hum Mol Genet* 1998;7:203-7.
- Mor-Cohen R, Zivelin A, Rosenberg N, Shani M, Muallem S, Seligsohn U. Identification and functional analysis of two novel mutations in the multidrug resistance protein 2 gene in Israeli patients with Dubin-Johnson syndrome. *J Biol Chem* 2001;276:36923-30.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- De Villiers JN, Hillermann R, Loubser L, Kotze MJ. Spectrum of mutations in the *HFE* gene implicated in haemochromatosis and porphyria. *Hum Mol Genet* 1999;8:1517-22.

- Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21-2.
- Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene *TFR2* is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-5.
- Roetto A, Totaro A, Piperno A, Piga A, Longo F, Garozzo G, et al. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood* 2001;97:2555-60.
- Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, et al. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (*SLC11A3*) gene. *J Clin Invest* 2001;108:619-23.
- Wallace DF, Pedersen P, Dixon JL, Stephenson P, Searle JW, Powell LW, et al. Novel mutation in ferroportin 1 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Blood* 2002;100:692-4.
- Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995;9:267-72.
- Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, Sugimoto M, Sakamoto M, Sakai N. Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. *Neurology* 2001;57:2205-10.
- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:327-37.
- Petrukhin K, Lutsenko S, Chernov I, Ross BM, Kaplan JH, Gilliam TC. Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure/function predictions. *Hum Mol Genet* 1994;3:1647-56.
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-50.
- Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995;9:210-7.
- Figus A, Angius A, Loudianos G, Bertini C, Dessi V, Loi A, et al. Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet* 1995;57:1318-24.
- Crystal RG. The alpha 1-antitrypsin gene and its deficiency states. *Trends Genet* 1989;5:411-7.
- Bao Y, Kishnani P, Wu JY, Chen YT. Hepatic and neuromuscular forms of glycogen storage disease type IV caused by mutations in the same glycogen-branching enzyme gene. *J Clin Invest* 1996;97:941-8.
- Kelly S, Desjardins L, Khera SA. A Duarte variant with clinical signs. *J Med Genet* 1972;9:129-31.
- Elsas LJ, Dembure PP, Langley S, Paulk EM, Hjelm LN, Fridovich-Keil J. A common mutation associated with the Duarte galactosemia allele. *Am J Hum Genet* 1994;54:1030-6.

Bibliografía recomendada

Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-33.

Este artículo describe muy bien el papel de ciertos polimorfismos en la progresión de la hepatitis crónica por el VHC.

Battaler R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493-503.

Revisión de los polimorfismos que afectan a la progresión de la fibrosis en las hepatopatías crónicas y analizan las condiciones requeridas para un diseño adecuado de los estudios epidemiológicos de las enfermedades poligénicas.

Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003;83:633-71.

Revisión muy interesante acerca de la caracterización molecular de los transportadores del tracto canalículo-biliar.

Kelley-Loughnane N, Sabla GE, Ley-Ebert C, Aronow BJ, Bezerra JA. Independent and overlapping transcriptional activation during liver development and regeneration in mice. *Hepatology* 2002;35:525-34.

Artículo interesante desde el punto de vista metodológico para aplicar las nuevas metodologías de microarrays en la identificación de grupos de genes implicados en alteraciones hepáticas.

Ferenci P. How to identify the genetic basis of gastrointestinal and liver diseases? *Gut* 2003;52 Suppl 2:i16-9.

Esta revisión considera la aplicación de la genética molecular en general, con un enfoque específico en las enfermedades hereditarias hepáticas y gastrointestinales.