



CRONOGRAFÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Año 2001: asociación entre la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn y las variaciones de LRR



Year 2001: Link between susceptibility to Crohn's disease and variations in LRR

Ignacio Marín-Jiménez^a y Fernando Gomollón^{b,c,d,*}^a Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España^b Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España^c Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas (CIBEREHD), Madrid, España^d Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Que la enfermedad de Crohn tenía un componente etiológico genético crucial, ya se sabía debido a la muy diferente concordancia de la misma en gemelos monocigóticos (37%) frente a la que aparece en gemelos dicigóticos (7%). En el año 1996 Jean-Pierre Hugot et al. publicaron el primer estudio de asociación del genoma completo identificando un locus de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn adyacente al centrómero del cromosoma 16, denominado *IBD1*. En el año 2001 se publicaron en el mismo número de la revista *Nature* dos artículos (uno de ellos el que analizamos en detalle en la infografía siguiente) que describían el gen y los diferentes polimorfismos del *IBD1* que confieren susceptibilidad para padecer la enfermedad. La herencia para padecer la enfermedad de Crohn asociada a polimorfismos del gen *NOD2* se comporta en parte como una herencia de efecto de dosificación genética y en parte como una herencia autosómica recesiva. De esta manera, los heterocigotos tienen un

ligero aumento del riesgo (riesgo relativo de 3), mientras que los heterocigotos compuestos y los homocigotos presentan un elevado riesgo relativo (riesgo relativo de 44 y 38, respectivamente). Hemos querido seleccionar también de estos 2 trabajos el del grupo de Hugot, ya que en él participó como uno de los primeros firmantes el profesor Miquel Àngel Gassull, vaya desde aquí nuestro reconocimiento. En los últimos años se han seguido publicando multitud de trabajos que encuentran relación tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa con diferentes genes y polimorfismos de los mismos (más de 240 *loci* de riesgo). Aun así, el componente genético sigue pudiendo explicar solo un pequeño porcentaje (menos del 30%) del efecto global de la susceptibilidad a padecer la EII, lo cual sugiere la necesidad de ahondar en el estudio de los factores medioambientales y la microbiota intestinal como elementos cruciales para que aparezca y se perpetúe en el tiempo la enfermedad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgomollon@gmail.com (F. Gomollón).

Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease

Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaïches J, et al. Nature. 2001;411:599-603

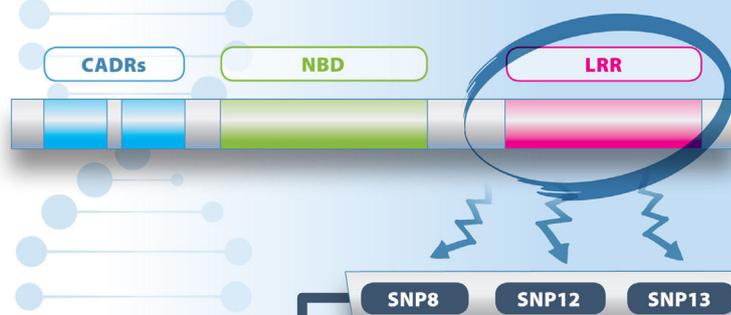
Año 2001: asociación entre la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn y las variaciones de LRR



Introducción

Se mapea un locus de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn en el cromosoma 16, usando una estrategia de clonación posicional, basada en análisis de enlaces seguido de un mapeo de desequilibrio de enlaces para identificar una variante de marco de lectura (*frameshift*) y dos de variantes de cambio de sentido (*missense*).

NOD2/CARD15 gen



Alteraciones en el reconocimiento de componentes bacterianos / Activación anómala del NF-κB en monocitos

NOD2 alterada
 NOD2 se une a los muramil dipéptidos (componentes de la pared bacteriana), respondiendo así a la presencia de bacterias, y estimula la respuesta inmune

AUMENTO DE LA SUSCEPTIBILIDAD A CROHN

	Sin variante	Única variante	Misma variante en ambos cromosomas 16	Dos variantes diferentes
Pacientes no afectados	88	15	0	0
Pacientes con colitis ulcerosa	154	13	1	0
Pacientes con Crohn	267	133	28	40
Riesgo relativo para Crohn	1	3	38	44
Riesgo absoluto para Crohn	$7 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-2}$	$3 \cdot 10^{-2}$

