



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



COMENTARIOS A ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BÁSICA

Niveles de microARN en plasma en pacientes con enfermedad de Crohn durante el tratamiento de inducción con infliximab

Serum microRNA levels in patients with Crohn's disease during induction therapy by infliximab

Fujioka S, Nakamichi I, Esaki M, Asano K, Matsumoto T, Kitazono T. Serum microRNA levels in patients with Crohn's disease during induction therapy by infliximab. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(6):1207-1214.

Se ha sugerido que los microARN (miARN) podrían ser buenos biomarcadores en el cáncer y en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas, incluida la enfermedad de Crohn (EC). El tratamiento con fármacos anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) ha supuesto un avance en el control de la EC, sin embargo, existen pacientes que no responden a este tratamiento, el cual no está exento de complicaciones, además de que supone un importante gasto sanitario. Conocer los biomarcadores capaces de predecir el efecto terapéutico de estos tratamientos supone un avance importante en el manejo de la EC.

Comentario

Los miARN son unas pequeñas moléculas de ARN monocatenario (de 18-25 nucleótidos), no codificantes, capaces de modular la expresión génica a nivel postranscripcional, inhibiendo la traducción a proteínas mediante su unión a la región 3'UTR del ARNm y provocando la degradación del ARNm o la inhibición de la transducción. Estas moléculas empeñan un papel crucial en la fisiopatología de varias enfermedades, a través de la regulación de múltiples procesos biológicos, tales como la diferenciación celular, el crecimiento y la apoptosis.

Los miARN se han hallado en tejidos, suero, plasma y otros fluidos corporales (orina, lágrimas, líquido ascítico

y amniótico) en una forma estable, gracias a la incorporación a un complejo ribonucleoproteico conocido como RNA-induced silencing complex (RISC). Esto les permite circular libres en la sangre o en los exosomas, y estar protegidos frente a la actividad endógena RNasa. Por esta razón, los miARN son resistentes a condiciones muy duras y, actualmente, se están empezando a utilizar como marcadores biológicos en diferentes enfermedades como el cáncer, las enfermedades autoinmunes o la inflamación.

Este trabajo determinó los niveles de miARN en suero durante la terapia de inducción por infliximab (IFX) en pacientes con EC, con el fin de identificar posibles biomarcadores, que son predictivos del efecto terapéutico a corto plazo de IFX. Para ello se obtuvo sangre de 16 pacientes con EC y *naïve* a biológicos, que iban a iniciar tratamiento con IFX para el control de su enfermedad. Todos recibieron el tratamiento a la dosis habitual de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y fueron seguidos durante 14 semanas. Los pacientes fueron separados en 2 grupos: grupo remisión, los que alcanzaron remisión en la semana 14 con Crohn's Disease Activity Index (CDAI) < 150 y grupo no remisión, los que no la alcanzaron, CDAI > 150.

Se extrajo el suero a partir de la muestra de sangre de los pacientes en la semana 0 y 6 (antes de recibir la dosis) y, además, se recogieron otros datos como el CDAI y el valor de la proteína C reactiva (PCR). Los patrones de expresión de miARN fueron evaluados mediante *arrays* (placas preparadas con casi 1.000 miARN conocidos), y cuantificados y validados por *real time* PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

De los 16 pacientes, 11 de ellos alcanzaron remisión en la semana 14, y 5 no lo consiguieron. Los pacientes con historia previa de resección y uso de antibióticos fueron más frecuentes en el grupo de no remisión. Además, en este grupo que no alcanzó remisión los niveles de PCR en suero en las semanas 2 y 6 disminuyeron temporalmente, y volvieron a aumentar en la semana 14, sin embargo el valor del CDAI no se modificó durante el periodo.

Se detectaron 5 miARN (let-7d, let-7e, miR-28-5p, miR-221 y miR-224), que aumentaron significativamente durante la inducción de IFX (de la semana 0 a la 6). Hubo una tendencia hacia un mayor valor de miR-125a-5p en la semana 6, en comparación con el valor en la semana 0, sin alcanzar significatividad. Los valores de miARN no se correlacionaron con ninguno de los parámetros inflamatorios analizados (CDAI, PCR, leucocitos), sin embargo, los niveles de let-7d y let-7e se asociaron estrechamente con eficacia terapéutica tras la

inducción con IFX, aumentando sus niveles solo en aquellos pacientes que alcanzaron remisión.

Let-7d y let-7e son miembros de la familia let-7, los cuales tienen múltiples funciones biológicas. Estudios recientes han demostrado un papel significativo de los miARN de la familia let-7 en la regulación de la apoptosis a través de la inhibición de Fas y Bcl-xL. Se ha demostrado que existe una disminución en la expresión de Bax, con mayor relación Bcl-xL/Bax, en los linfocitos T de la lámina propia de pacientes con EC. Estos desequilibrios pro-apoptóticos y anti-apoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2 podría contribuir a la resistencia a la apoptosis y a cronicidad de la inflamación. Es conocido, también, que el efecto antiinflamatorio del IFX es atribuido en parte a que es capaz de inducir la apoptosis en los linfocitos T de la lámina propia y en las células inmunes efectoras a través de la mediación de las expresiones de proteínas de la familia Bcl-2. Por todo ello, let-7d y let-7e podrían estar jugando un cierto papel a través del control de la apoptosis de las células inmunes efectoras. Teniendo en cuenta su función para la inhibición

de Bcl-xL, let-7 puede ayudar al efecto pro-apoptótico del IFX con la restauración de la balanza de Bcl-2 en las células inflamatorias, lo que resulta en una asociación positiva con la eficacia terapéutica de IFX.

En conclusión, estos hallazgos nos ayudan a esclarecer mecanismos patogénicos implicados en la enfermedad y nos ofrecen 2 posibles biomarcadores de respuesta terapéutica al IFX (let-7d y let-7e) en pacientes con EC. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para corroborar y validar estos resultados.

M. Iborra y B. Beltrán*

*Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitari La Fe,
Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belenbeltranniclos@gmail.com
(B. Beltrán).

Disponible en Internet el 21 de julio de 2015