



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ÚLCEROSA

Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



REVISIÓN

Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal



Y. Zabana Abdo^{a,b}

^a Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red sobre enfermedades hepáticas y digestivas (CIBEREHD), Terrassa, Barcelona, España

Recibido el 13 de febrero de 2016; aceptado el 19 de abril de 2016

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Enfermedad de
Crohn;
Colitis ulcerosa;
Patogenia;
Genética;
Microbiota;
Biología de sistemas

Resumen El conocimiento de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal ha ido evolucionando con el tiempo. La hipótesis más aceptada en el momento actual es que la enfermedad inflamatoria intestinal se origina como consecuencia de una respuesta inmunológica aberrante en un huésped genéticamente susceptible. Las últimas 2 décadas han supuesto un enorme avance en este conocimiento a partir de investigaciones que complementan esta hipótesis desde varios frentes distintos. El objetivo de esta revisión es el de recorrer los trabajos que han supuesto un descubrimiento cualitativo en esta materia, abarcando desde la influencia de la microbiota hasta los avances en el estudio de la genética y, por último, el enfoque de la biología de sistemas.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Inflammatory bowel
disease;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis;
Pathogenesis;
Genetics;
Microbiota;
Systems biology

Most relevant articles in research on pathophysiology of inflammatory bowel disease

Abstract Knowledge of the pathogenesis of inflammatory bowel disease has evolved over time. The most accepted hypothesis nowadays supports the fact that inflammatory bowel disease is the result of an aberrant immune response in a genetically susceptible host. The last 2 decades have signified a huge advance in this knowledge coming from different perspectives. The objective of this review is to explore studies that represent a qualitative breakthrough in this area, ranging from the influence of microbiota to advances in genetics and finally systems biology approach.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: yzabana@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2016.04.003>

1696-7801/© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tanto para la enfermedad de Crohn (EC) como para la colitis ulcerosa, las 2 formas más conocidas de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la hipótesis más aceptada en el momento actual es que la EII se origina como consecuencia de una respuesta inmunológica aberrante a bacterias no (necesariamente) patógenas en un huésped genéticamente susceptible. Anteriormente se pensaba que la EII se debía a inmunodeficiencia (defectos fundamentalmente en la inmunidad innata) o a infección micobacteriana crónica¹⁻³. Todas estas hipótesis, incluso la más reciente, tienen un fondo común, comparten mecanismos patológicos y es probable que describan fenómenos que pueden coexistir en lo que fenotípicamente se conoce como EII y que probablemente represente a diversas entidades⁴.

El conocimiento de la patogenia de la EII ha ido evolucionando con el tiempo. Las últimas 2 décadas han supuesto un enorme avance en este conocimiento a partir de investigaciones que complementan esta hipótesis desde varios frentes distintos. El objetivo de esta revisión es el de recorrer los trabajos que han supuesto un descubrimiento cualitativo en esta materia.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal está conformada por los microorganismos que habitan en el intestino. Se estima que el intestino alberga alrededor de 1.800 géneros y más de 3.500 especies de bacterias⁵, algunas de ellas todavía desconocidas, constituyendo en conjunto un mayor número de células procariontas que el de las células somáticas y germinales de un ser humano⁶. La microbiota es esencial para el correcto desarrollo del sistema inmune intestinal, provee elementos nutricionales y también modula el metabolismo energético⁷. Los sujetos sanos presentan una microbiota intestinal de alta biodiversidad, rica en especies comensales y baja en concentración de patógenos intestinales. Cuando se altera la homeostasis en el epitelio intestinal, la misma flora comensal puede actuar como un patógeno, lo que perpetúa la respuesta inflamatoria. Varias especies comensales pueden inducir enfermedad de forma selectiva en huéspedes con diversos trasfondos genéticos y también pueden causar distintos fenotipos de enfermedad en un único huésped.

Son varios los argumentos que vinculan la flora entérica con la patogenia de la EII, entre ellos cabe destacar los efectos fisiológicos de la flora entérica en la estructura mucosa, en el recambio celular, la motilidad y el funcionamiento y desarrollo inmune⁸⁻¹⁰; la reactividad inmunológica hacia la flora en pacientes con EII (pérdida de tolerancia)^{11,12}; la atenuación de inflamación en modelos animales de EII cuando se encuentran en condiciones exentas de bacterias¹³; el hecho de que las lesiones ocurran predominantemente en sitios con mayor exposición bacteriana (íleon y colon)¹⁴; la respuesta clínica a la derivación del contenido fecal, recidiva ante la restauración o exposición de materia fecal¹⁵, y por último, la eficacia de los antibióticos y probióticos en pouchitis y para la prevención de recurrencia posquirúrgica^{16,17}.

Más específicamente, una de las bacterias más estudiadas en la patogenia de la EC es *Escherichia coli* (*E. coli*). Los pacientes con EC (sobre todo aquellos con afectación ileal) presentan mayor número de cepas enteroadhesivas/enteroinvasivas de *E. coli* en comparación de

los controles sanos¹⁸. Estas cepas son además más propensas a sobrevivir y replicarse dentro de los macrófagos que generan altos niveles de TNF α en respuesta a la infección¹⁹. Se han descrito diversos factores de virulencia asociados a otras bacterias comensales y que también podrían inducir enfermedad (citotoxina en *Bacteroides fragilis*, citotoxina del *Clostridium difficile*, superoxidasas en el *Enterococcus faecalis*, etc.)²⁰.

La EII, sobre todo la EC, se caracteriza por presentar un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, lo que se conoce como disbiosis. Los individuos afectados de EC presentan una flora inestable que se caracteriza por una reducción de la diversidad en las familias más abundantes de la flora intestinal, sobre todo las asociadas a la mucosa, tales como *Firmicutes* (bacterias grampositivas que incluyen la familia de *Clostridium* y *Bacillus*) y *Bacteroidetes*⁵. Otras especies que se encuentran disminuidas son *Dialister invisus* (del grupo de *Clostridium*), *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium adolescentis*. Asimismo, presentan un aumento de *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria* y *Fusobacteria*²¹. Se ha demostrado cómo miembros de la familia de los Clostridiales (*Faecalibacterium* y *Roseburia*) se encuentran claramente disminuidos en fases de intensa actividad en los pacientes con EC ileal. Estos grupos son potentes fuentes de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, el cual ha demostrado proteger la mucosa en los modelos murinos de colitis. Por el contrario, *Ruminococcus gnavus*²² está aumentada. Estas bacterias tienen capacidad para degradar las mucinas intestinales por lo que esto, añadido a la baja producción de butirato, podría ser una de las causas por la que la disbiosis podría alterar la barrera epitelial intestinal²². Inicialmente se pensaba que la disbiosis era resultado de la inflamación, por ejemplo por las diferencias en las condiciones ecológicas del medio intestinal debidas a la inflamación, con cambios en el pH, el potencial redox y en la disponibilidad de sustratos. Actualmente se sabe que existe disbiosis en los pacientes con EC incluso en ausencia de inflamación²¹. Por otra parte, parece que la disbiosis podría ser uno de los vínculos entre genética y microbiota, ya que se ha visto que familiares sanos de pacientes con EC tienen también cierto grado de disbiosis (menor cantidad de *Collinsella aerofaciens* y de un miembro no identificado de la familia *E. coli-Shigella*, así como aumento de *Ruminococcus torques*) que los diferencia de sujetos sanos sin antecedentes familiares de EC²².

A pesar de los avances en el estudio de la influencia de la microbiota en la patogenia de la EII (tabla 1) quedan aún asuntos importantes por abordar en profundidad que confirman una relación causa-efecto entre las alteraciones de la microbiota y la EII: identificar el rol de la microbiota intestinal en el inicio de la enfermedad, determinar si la composición microbiana puede predecir el riesgo subsecuente de brotes de actividad, o examinar si la flora luminal puede predecir la respuesta al tratamiento. En resumen, conocer en profundidad la relación de la microbiota intestinal con el huésped afecto de EII.

Genética

A pesar de que el estudio de la influencia de la genética en la fisiopatología de la EC empieza formalmente a mediados

Tabla 1 Cambios en el microbioma asociados a la EII

Composición microbiana	Disminución en la α -diversidad (o riqueza de especies en términos de ecología) Disminución en <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Fecalibacterium prausnitzii</i> y Firmicutes Aumento en <i>Bacteroides</i> , <i>Pectinatus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Verrumicrobium</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Mycobacterium paratuberculosis</i> , <i>Mycobacterium paramyxovirus</i> , <i>Listeria monocitogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> Presencia de <i>Escherichia coli</i> enteroadhesiva-enteroinvasiva Presencia de <i>Fusobacterium</i>
Función microbiana	Disminución en butirato y otros ácidos grasos de cadena corta Disminución del metabolismo del butirato y el propionato Disminución de la biosíntesis de aminoácidos Aumento de la auxotrofia (incapacidad de proliferar de un microorganismo sin el soporte de sustancias externas) Aumento del transporte de aminoácidos Aumento del transporte de sulfatos Aumento del estrés oxidativo Aumento de la secreción de toxinas

Modificada de Kostic et al.⁴⁸.

de los 90, con los primeros estudios de ligamiento, es en 2001 cuando se describe el primer *locus* de susceptibilidad significativa en una región del cromosoma 16 (conocido como IBD1), que puede albergar las mutaciones específicas R702W, G908R y L1007Fs, todas parte del gen *NOD2* (conocido en ese momento también como *CARD15*)^{23,24}. Con este descubrimiento, uno de los mayores logros en el estudio de la patogenia de la EC, se ha demostrado la importancia de los defectos de inmunidad innata. Estas variantes suponen un riesgo relativo de padecer la enfermedad de 2-4 en heterocigotos y de 20-40 en homocigotos, estando por lo menos una de estas variantes en hasta un 40% de los pacientes con EC en comparación con un 6-7% del resto de población europea sin la enfermedad²⁵. El hallazgo de las mutaciones en *CARD15/NOD2* pone en evidencia la importancia de las células de Paneth (y su producción de defensinas) en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, sobre todo en el íleon terminal¹⁹, localización más frecuente de la EC. Esta mutación se asocia, por tanto, a la localización ileal de la EC, pero también al patrón estenosante, al comienzo en edades tempranas, a mayor translocación bacteriana y a mayor riesgo de resecciones intestinales²⁶.

Otra de las grandes aportaciones del estudio de la genética en la EII radica en la exploración del genoma humano y el estudio de los polimorfismos de nucleótido único (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) de susceptibilidad de la enfermedad. Los avances tecnológicos en materia de *microarrays* han permitido que sea posible realizar el genotipado de cientos de miles de SNP dispersos por todo el genoma. Estos eventos han dado paso al inicio de los estudios de asociación a través del genoma (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) para poder identificar los *loci* asociados a rasgos complejos o riesgo de padecer determinada enfermedad. El primer estudio de GWAS en la EII data de 2005²⁷ y a partir de este momento se han estudiado entre 100.000 y 600.000 SNP. A partir de estos hallazgos se han descrito genes y vías de señalización que han permitido inferir los procesos biológicos y los tipos celulares involucrados en la patogenia de la EII, así como el fenotipo final de la

enfermedad. Así, estos nuevos descubrimientos resaltan la importancia de la función-barrera intestinal, las respuestas microbianas específicas (autofagia, estrés del retículo endoplasmático, fagocitosis) y la complejidad de las respuestas de inmunidad innata (proteínas *nucleotide oligomerization domain* [NOD], *toll-like receptor* [TRL]) y adaptativa (vía de las Th17)²⁸. Otra ventaja de los estudios de GWAS ha sido demostrar la superposición entre la EC y otras enfermedades relacionadas con la autoinmunidad. Hasta un 30% de las variantes de asociación se comparten con la colitis ulcerosa, mientras hasta un 50% de los *loci* se han encontrado también asociados a diabetes tipo 1, celiaquía o artritis reumatoide²⁹. El estudio más reciente utilizando esta herramienta demuestra la presencia de 140 *loci* de susceptibilidad para la EC³⁰. Estos, junto a los 23 *loci* relacionados específicamente con la colitis ulcerosa, componen los 163 *loci* asociados a la EII, uno de los conjuntos de *loci* más extensos en el estudio de cualquier enfermedad compleja hasta la fecha³¹. En la [tabla 2](#) se resaltan los *loci* mejor estudiados en la EII.

Además de los SNP en el gen *NOD2*, el conjunto de las demás mutaciones descritas hasta el momento relacionadas con el riesgo a padecer la EII se han asociado con desequilibrios en funciones biológicas claves de la inmunidad innata como la autofagia y la señalización generada a través del receptor de la interleucina 23 (IL23R).

La *autofagia* puede disminuir su capacidad defensiva en los pacientes con EII por la existencia de SNP en genes como ATG16L1 (*autophagy-related, 16-like*), IRGM (*immunity-related GTPase M*), ULK1 (*unc-51 like autophagy activating kinase*) y NCF4 (*neutrophil cytosolic factor 4*), y cuyo buen funcionamiento comporta la generación de las vesículas autofágicas perfectamente funcionales. La autofagia es un proceso catabólico en el que la célula es capaz de reciclar sus organelas dañadas mediante la maquinaria lisosomal, permitiendo rehacer la célula después de una agresión. Por otra parte, la autofagia también desempeña un papel importante en la defensa contra bacterias intracelulares y la presentación antigénica realizada

Tabla 2 Asociaciones genéticas en la EII más conocidas

Gen	Descripción	Función
Respuesta inmune innata		
NOD2	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain 2</i>	Percibe el peptidoglicano bacteriano para activar las señales celulares
ATG16L1	<i>Autophagy-related, 16-like</i>	Componente del complejo de la autofagia y en la función de las células de Paneth
IRGM	<i>Immunity-related GTPase M</i>	Rol en la autofagia, fundamental para la eliminación de patógenos intracelulares
ITLN1	<i>Intelectin 1 (galactofuranose binding)</i>	Mantenimiento de la barrera epitelial y el funcionamiento de las células de Paneth
CARD9	<i>Caspase recruitment domain family, member 9</i>	Integra señales desde muchos receptores de la inmunidad innata que reconocen todo tipo de microorganismos, incluidos los hongos. Estrés oxidativo
REL	<i>v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog</i>	Fundamental para la producción de IgA de mucosas
Vía de señalización IL23-Th17		
IL23R	<i>Interleukin-23 receptor</i>	Único componente del receptor de la IL23. Activa la vía Th17
IL12B	<i>Interleukin-12B, p40 subunit</i>	Componente de la IL23, común a la IL12
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>	Común para varias citocinas: IL6, 10, 17, 21, 22 y 23. Fundamental para la reparación epitelial
CCR6	<i>Chemokine [C-C motif] receptor 6</i>	Proteína de la membrana celular, importante para la migración y el reclutamiento de células de la inflamación
JAK2	<i>Janus kinase 2</i>	Citocina fundamental para la respuesta a interferón gamma
Otros genes		
PTEGR4	<i>Prostaglandin E receptor 4</i>	Uno de los receptores del mediador inflamatorio PGE2
ZNF365	<i>Zinc finger protein 365</i>	Rol en la mitosis
SLC22A4	<i>Solute-carrier family 22, organic-cation transporter</i>	Proteína de membrana poliespecífica y de transporte
PTPN2	<i>T-cell protein tyrosine phosphatase</i>	Múltiples interacciones con las proteínas STAT. Protección frente a la permeabilidad inducida por IFN γ
CMH (MHC)	Complejo mayor de histocompatibilidad	Clase I y II: modulan las vías de presentación de antígenos exógenos en la EC
NKX2-3	<i>NK2-transcription factor-related, locus 3</i>	Fundamental en el desarrollo linfático y esplénico
MST1	<i>Macrophage stimulating 1</i>	Rol en la quimiotaxis y activación de macrófagos como respuesta de señales proinflamatorias
FASLG	<i>Fas ligand (TNF superfamily, member 6)</i>	Rol en la apoptosis

Modificada de Abraham y Cho⁴⁹.

por las células fagocíticas. Defectos en el gen ATG16L1 se han asociado con la autofagia ineficaz frente a *Salmonella typhimurium*³², mientras que las células deficientes de IRGM tienen una respuesta inadecuada frente a organismos intracelulares como *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis*³³. También se ha demostrado que tanto ATG16L1 como IRGM son importantes para el control de la *E. coli* enteroadhesiva-enteroinvasiva³⁴. Recientemente se ha descrito que IRGM no solo controla la autofagia sino que también tiene capacidad de inducir la apoptosis (o muerte celular programada)³⁵.

La vía del IL23R se ha vinculado a la EC desde hace casi una década. La IL23 es esencial en la polarización de la respuesta inmune hacia Th17, muy relevante en la patogenia de la EC. En resumen, la IL23 actúa amplificando de forma potente la cascada inflamatoria a través de la vía de respuesta inmune adaptativa conocida como Th17. La producción de IL23 parece circunscrita a las células del sistema inmune innato, particularmente las células dendríticas

y macrófagos. El IL23R también se expresa en las células dendríticas maduras así como las *natural killer*. Es por eso que los polimorfismos que resalten la producción de IL23 podrían ser considerados como factores genéticos de riesgo de padecer EC³⁶. A la luz de estos hallazgos se ha priorizado esta vía como diana terapéutica: la administración de anticuerpos anti-p40, que bloquean la IL23, ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la EC³⁷.

Biología de sistemas en enfermedad inflamatoria intestinal: estudios -ómicos

Uno de los mayores retos actuales al que se enfrenta la investigación en la EII es la dificultad de integrar el gran volumen de datos procedentes de distintas fuentes de información generada mediante tecnología «ómica». Métodos de computación y bioanálisis avanzados permiten actualmente

integrar toda la información «ómica» para generar nuevas hipótesis más reduccionistas, capaces de ser demostradas experimentalmente. De las fuentes más estudiadas, y que integran la biología de sistemas, destacan la genómica (con los estudios de GWAS que ya se han comentado previamente), la transcriptómica y la epigenética, sin olvidar el microbioma (plural de microbiota y que incluye la totalidad de los microbios del organismo, la genética aportada por los mismos, así como su interacción medioambiental) y el metaboloma (a través del estudio de los productos del metabolismo).

La *transcriptómica* es el estudio del conjunto de transcritos o perfiles de expresión de ARN producidos en un estado de desarrollo específico o condición fisiológica. Junto con los estudios de traducción y los de interacción proteína-proteína, la transcriptómica compone lo que se conoce como *genética funcional*, que es un campo de la biología molecular donde se abarcan los aspectos dinámicos de los genes (en oposición a los aspectos estáticos de la información genómica como la secuencia de ADN o su estructura). Se ha demostrado que existe un perfil diferencial en el transcriptoma del mismo paciente con EC y la zona estudiada (sea colon y sus diferentes segmentos o íleon) lo que hace pensar en que podría realizarse la caracterización anatómica exclusiva en base a su transcriptoma³⁸. De todas formas, las diferencias más estudiadas entre zonas intestinales afectadas e indemnes se han focalizado en estudiar las vías que estudian la inflamación³⁹, por lo que queda un amplio camino por explorar en el estudio transcriptómico de la EII.

Elementos de regulación postranscripcional, los *microARN (miRNA)* son un tipo de ARN de cadena simple, no codificantes, endógenos y de pequeño tamaño (18-24 nucleótidos). Regulan la expresión genética mediante el control de la estabilidad y translación de los mRNA que codifican proteínas. Regulan también diversos procesos biológicos como la diferenciación celular, proliferación, apoptosis y el control del ciclo celular. Por tanto, su desregulación se ha asociado a diversas enfermedades, entre ellas la EII; como ejemplo está el miR-196 que es un miRNA que se encuentra sobreexpresado en los pacientes con EC y que ha demostrado regular la expresión de IRGM⁴⁰. El rol de los miRNA en la EII supone, al igual que la epigenética, como se verá más adelante, una nueva manera de entender esta enfermedad y permite su utilización como estrategia potencial de tratamiento (diana terapéutica). Estudiando sangre periférica se han identificado miRNA con capacidad de distinguir subtipos de EII, por lo que plantean la posibilidad de ser utilizados también como biomarcadores de la enfermedad⁴¹. Los miRNA asociados a EII también pueden servir de delineadores de la expresión génica, ya que controlan de forma estrecha los niveles de mRNA específicos. De esa forma, pequeñas alteraciones en los niveles de mRNA producen cambios importantes en la síntesis de proteínas⁴², como por ejemplo se ha demostrado que la disminución entre la unión del miRNA Let-73 y el Let-7f al gen IL23R da como resultado un aumento en los niveles de mRNA y su producción proteica, lo que a su vez conduce a una desregulación de la vía de señalización IL23R en la EII⁴³.

La *epigenética* podría ser el vínculo de unión entre el genoma humano, el medio ambiente y el desarrollo fenotípico de la EII. Un gran número de factores ambientales

ha demostrado inducir cambios epigenéticos incluyendo tabaco, polución ambiental, asbestos, metales, sílice y benzenos. De forma clásica, la epigenética engloba los cambios del fenotipo heredados e independientes a las secuencias de ADN. Representa los eventos asociados a la cromatina que regulan un amplio espectro de procesos que dependen del ADN, incluyendo la transcripción genética. Los avances recientes en el conocimiento de la epigenética se deben en gran medida al conocimiento cristalográfico de la estructura del nucleosoma, que es la unidad básica en empaquetamiento de la cromatina, pero también por las acciones de metilación y/o acetilación. La mayoría de los SNP relacionados con la EII están localizados en regiones no codificantes del genoma lo que muestra que pueden tener un rol en la regulación de la expresión génica⁴⁴. Los primeros estudios de factores epigenéticos en la EII mostraron un perfil diferencial de miRNA (que también actúan como reguladores postranscripcionales de la expresión génica) en la mucosa cólica de pacientes con EC en comparación de controles sin EC⁴⁵. Datos recientes han demostrado que las modificaciones de cromatina están relacionadas con la activación transcripcional de los genes del colágeno de tipo I en la transición intestinal endotelio-mesenquimal, lo que muestra que los cambios epigenéticos son capaces de regular los genes profibrogénicos, y por tanto la fibrogénesis intestinal⁴⁶. Asimismo, se ha demostrado que las bacterias pueden regular la expresión génica epitelial y la respuesta inmune intestinal influyendo mediante mecanismos epigenéticos⁴⁷.

Conclusión

El conocimiento de la EII se está construyendo mediante el estudio de un gran número de procesos biológicos que determinan la patogenia de la enfermedad. La integración del exoma con los datos de secuenciación de los estudios de GWAS, el conocimiento de la regulación de la transcripción de genes clave, la realización de experimentos específicos según tipos celulares y los datos de la ecología compleja que representa la microbiota intestinal conforman el mayor reto actualmente. Es por esto que el futuro del estudio de la EII se centrará no solo en determinar genes causales, sino además en la demostración de su función patológica en la enfermedad, ensamblando estos genes en vías moleculares y redes celulares para la mejora del manejo de la enfermedad mediante la medicina personalizada (por ejemplo qué pacientes evolucionarán a fenotipos complicados, quiénes presentarán una progresión lenta de la EC, cuál será la frecuencia de los brotes de actividad, cómo predecir el fracaso terapéutico o quiénes presentarán recurrencia posquirúrgica precoz).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chamberlin WM, Naser SA. Integrating theories of the etiology of Crohn's disease on the etiology of Crohn's disease: Questioning the hypotheses. *Med Sci Monit*. 2006;12:27–33.
- Marks DJB, Segal AW. Innate immunity in inflammatory bowel disease: A disease hypothesis. *J Pathol*. 2008;214:260–6.
- Van Kruiningen HJ. Where are the weapons of mass destruction—the *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease? *J Crohns Colitis* [Internet]. 2011;5:638–44.
- Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474:298–306.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:13780–5.
- Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*. 2010;140:859–70.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915–20.
- Hooper LV. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292:1115–8.
- Clavel T, Haller D. Bacteria- and host-derived mechanisms to control intestinal epithelial cell homeostasis: Implications for chronic inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1153–64.
- Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2011;9:279–90.
- Kraus TA, Toy L, Chan L, Childs J, Mayer L. Failure to induce oral tolerance to a soluble protein in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1771–8.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis—an overview. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl. 6:61–71.
- Hecht GA. Inflammatory bowel disease—Live transmission. *N Engl J Med*. 2010;358:528–30.
- Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis*. 2007;44:256–62.
- Harper PH, Lee EC, Kettlewell MG, Bennett MK, Jewell DP. Role of the faecal stream in the maintenance of Crohn's colitis. *Gut*. 1985;26:279–84.
- Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Campieri M. Probiotics for the treatment of postoperative complications following intestinal surgery. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:821–31.
- D'Haens GR, Vermeire S, van Assche G, Noman M, Aerden I, van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: A controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135:1123–9.
- Barnich N, Carvalho FA, Glasser A, Darcha C, Jantschke P, Allez M, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2007;117:1566–74.
- Caprilli R. Why does Crohn's disease usually occur in terminal ileum? *J Crohns Colitis*. 2008;2:352–6.
- Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: Implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1068–83.
- Dey N, Soergel DA, Repo S, Brenner SE. Association of gut microbiota with post-operative clinical course in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:131.
- Joossens M, Huys G, Cnockaert M, de Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60:631–7.
- Hugot J, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Ce J, Macryk J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:599–603.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:603–6.
- Mathew CG, Lewis CM. Genetics of inflammatory bowel disease: Progress and prospects. *Hum Mol Genet*. 2004;13. Spec No:R161–8.
- Gutiérrez A, Scharl M, Sempere L, Holler E, Zapater P, Almenta I, et al. Genetic susceptibility to increased bacterial translocation influences the response to biological therapy in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2014;63:272–80.
- Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, Paolucci M, Butler H, Jewell D, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet*. 2005;14:3499–506.
- Van Limbergen J, Radford-Smith G, Satsangi J. Advances in IBD genetics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:372–85.
- Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet*. 2009;10:43–55.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119–24.
- Liu JZ, Anderson CA. Genetic studies of Crohn's disease: Past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:373–86.
- Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007;39:596–604.
- Singh SB, Davis AS, Taylor GA, Deretic V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science*. 2006;313:1438–41.
- Lapaquette P, Glasser AL, Huett A, Xavier RJ, Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol*. 2010;12:99–113.
- Singh SB, Ornatowski W, Vergne I, Naylor J, Delgado M, Roberts E, et al. Human IRGM regulates autophagy and cell-autonomous immunity functions through mitochondria. *Nat Cell Biol*. 2010;12:1154–65.
- Cho JH, Weaver CT. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133:1327–39.
- Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2069–79.
- Zhang T, Song B, Zhu W, Xu X, Gong QQ, Morando C, et al. An ileal Crohn's disease gene signature based on whole human genome expression profiles of disease unaffected ileal mucosal biopsies. *PLoS One*. 2012;7:e37139.
- Wu F, Dassopoulos T, Cope L, Maitra A, Brant SR, Harris ML, et al. Genome-wide gene expression differences in Crohn's disease and ulcerative colitis from endoscopic pinch biopsies: Insights into distinctive pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:807–21.

40. Brest P, Lapaquette P, Souidi M, Lebrigand K, Cesaro A, Vouret-Craviari V, et al. A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nat Genet.* 2011;43:242–5.
41. Wu F, Guo NJ, Tian H, Marohn M, Gearhart S, Bayless TM, et al. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:241–50.
42. Mukherji S, Ebert MS, Zheng GXY, Tsang JS, Sharp PA, van Oudenaarden A. MicroRNAs can generate thresholds in target gene expression. *Nat Genet.* 2011;43:854–9.
43. Zwiers A, Kraal L, van de Pouw Kraan TCTM, Wurdinger T, Bouma G, Kraal G. Cutting edge: A variant of the IL-23R gene associated with inflammatory bowel disease induces loss of microRNA regulation and enhanced protein production. *J Immunol.* 2012;188:1573–7.
44. Hardison RC. Genome-wide epigenetic data facilitate understanding of disease susceptibility association studies. *J Biol Chem.* 2012;287:30932–40.
45. Wu F, Zhang S, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Meltzer SJ, et al. Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1729–38.
46. Sadler T, Scarpa M, Rieder F, West G, Stylianou E. Cytokine-induced chromatin modifications of the type I collagen alpha 2 gene during intestinal endothelial-to-mesenchymal transition. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1354–64.
47. Schaible TD, Harris RA, Dowd SE, Smith CW, Kellermayer R. Maternal methyl-donor supplementation induces prolonged murine offspring colitis susceptibility in association with mucosal epigenetic and microbiomic changes. *Hum Mol Genet.* 2011;20:1687–96.
48. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. *Gastroenterology.* 2014;146:1489–99.
49. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2066–78.