



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



COMENTARIOS A ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BÁSICA

Alelo de riesgo ATG16L1 y estrés del retículo endoplásmico de las células de Paneth en la enfermedad de Crohn inactiva

Genomic ATG16L1 risk allele-restricted Paneth cell ER stress in quiescent Crohn's disease

Deuring JJ, Fuhler GM, Konstantinov SR, Peppelenbosch MP, Kuipers EJ, de Haar C, et al. Genomic ATG16L1 risk allele-restricted Paneth cell ER stress in quiescent Crohn's disease. *Gut*. 2014;63:1081-1091.

Uno de los polimorfismos identificados en el gen ATG16L1 (T300A, rs2241880) se ha asociado con la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad de Crohn (EC). La autofagia y el estrés del retículo endoplásmico (RE) son 2 procesos íntimamente relacionados. Estudios recientes han mostrado que un elevado estrés del RE puede afectar negativamente a la función de las células epiteliales intestinales. Sin embargo, se desconoce la posible conexión entre el genotipo y la presencia de estrés del RE en las células de Paneth. El objetivo de este trabajo es investigar la convergencia de estas vías patogénicas sobre la función de las células de Paneth en pacientes con EC portadores de variantes de riesgo en el gen ATG16L1.

Comentario

Este interesante trabajo, publicado recientemente por investigadores holandeses, pone de manifiesto la convergencia de procesos celulares alterados, como la autofagia y el estrés del RE, en un subtipo de células intestinales especializadas en la función de la inmunidad innata, como son las células de Paneth. Los autores demuestran en este estudio que los pacientes con EC portadores de polimorfismos del gen *autophagy-related 16-like 1* (ATG16L1), presentan mayor estrés del RE en sus células de Paneth, objetivado mediante un aumento de expresión de marcadores específicos (como GRP78 y p-EIF2 α) y presente incluso en la fase quiescente de la enfermedad.

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han permitido identificar en los últimos años más de 160 regiones de susceptibilidad, revelando la significativa complejidad genética asociada con el riesgo de la EII. La hipótesis de una respuesta inmune inadecuada frente a microorganismos comensales y/o patógenos en la EII, unida a los resultados obtenidos en los estudios genéticos, han puesto el foco sobre vías patogénicas asociadas con la respuesta inmune innata, incluyendo la función de células especializadas como las células de Paneth y de procesos celulares esenciales para su buen funcionamiento como la autofagia o la respuesta al estrés del RE, como elementos clave implicados en la patogenia de la EII.

Las células de Paneth, localizadas en la base de las criptas del intestino delgado, constituyen un subtipo de célula epitelial especializada con capacidad para producir diferentes tipos de péptidos antimicrobianos (entre los que destacan las α -defensinas) y ejercen un papel esencial en la respuesta inmune innata de la mucosa, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis mediante la regulación del número y composición de la flora microbiana colonizante.

La función de estas células parece ser especialmente sensible a la presencia de varios SNPs fuertemente asociados con la EC, sugiriendo que las vías en que están implicados estos genes (reconocimiento intracelular de patógenos [NOD2], estrés del RE [XBP-1, ORMDL3] y autofagia [ATG16L1, IRGM]) son de crucial importancia para el normal funcionamiento de las células de Paneth. Sin embargo, poco se sabe hasta el momento del vínculo existente entre genotipo y funcionalidad de las células Paneth, así como de su contribución en la patogenia de la EC.

Un estudio reciente publicado en *Nature* (Adolph et al., 2013) ha aportado algunas claves para comprender mejor el papel de la autofagia en la EC, al demostrar que este proceso celular permite compensar el estrés del RE en las células de Paneth. En este estudio, realizado en ratones modificados genéticamente, el estrés inducido del RE en las células epiteliales intestinales mediante una delección en el gen XBP1, conducía a un aumento compensatorio de la autofagia en las células de Paneth. Sin embargo, los ratones portadores de delecciones en los genes ATG16L1 o ATG7 que impiden esta función compensatoria de la autofagia, desarrollaban una ileítis transmural similar a la EC humana. Esta respuesta inflamatoria era secundaria a una cascada de eventos y diferentes vías de señalización que tenían lugar principalmente en las células de Paneth, lo que ponía de manifiesto el papel

central de estas células en el desarrollo de la inflamación crónica intestinal Crohn-like en el modelo murino.

En el estudio referido en el presente artículo, los autores aportan nuevas evidencias *in vivo* de la convergencia de estas vías patogénicas y sus consecuencias directas sobre la función de las células de Paneth, demostrando cómo estas vías se relacionan con polimorfismos genéticos asociados a la EC. Concretamente, los pacientes con EC portadores de al menos un alelo de riesgo en el gen ATG16L1 (T300A, rs2241880) presentaban un fenotipo particular de células de Paneth, asociado con estrés del RE secundario a un defecto en el proceso de autofagia, y a pesar de encontrarse la EC en fase quiescente (sin actividad inflamatoria histológica). Hallazgos que son congruentes con las observaciones realizadas en el modelo murino mencionado anteriormente, y que apoyan el papel fisiopatológico de las células de Paneth en el desarrollo de la inflamación intestinal en la EC.

En el estudio de Deuring et al., este fenotipo de células de Paneth (con positividad para los marcadores específicos de estrés del RE, GRP78 y p-EIF2 α) se asoció con más frecuencia a la localización ileal de la EC.

A su vez, la expresión de las proteínas GRP78 y p-EIF2 α (y, por tanto, de estrés del RE en las células de Paneth) también se observó incrementada en los controles sanos portadores de las mutaciones ATG16L1, por lo que la inducción del estrés RE como consecuencia del genotipo no es suficiente en sí misma para el desarrollo de la enfermedad, ya que probablemente dependa de la concurrencia individual de otros factores genéticos, ambientales o dependientes de la microflora.

En este sentido, se sabe que los pacientes con EC presentan además alteraciones en la composición de la microbiota intestinal que podrían estar ejerciendo un papel esencial en la patogénesis de la enfermedad. Al caracterizar los cambios en la composición microbiana de la mucosa entre las biopsias de los pacientes con EC y los controles GRP78+ y p-EIF2 α +, se detectó la presencia de *Escherichia coli* adherente-invasiva (AIEC) únicamente en las biopsias de los pacientes (y en el 100% de las mismas). La AIEC, que ha demostrado colonizar específicamente la mucosa del íleon terminal de pacientes con EC, es capaz de invadir las células epiteliales intestinales y reproducirse en el citoplasma de los macrófagos; pero mediante un proceso de autofagia adecuado, el huésped es capaz de impedir la replicación intracelular de este microorganismo y, por tanto, contribuir al control de la infección. Por lo tanto, es concebible que en combinación con un microbioma alterado, las células de Paneth de los pacientes con EC, con un mayor estrés del ER no resuelto o compensado mediante el proceso normal de autofagia, sean

más susceptibles a la invasión microbiana y menos efectivas posteriormente en la eliminación intracelular de patógenos, contribuyendo a la consiguiente activación inmune mantenida.

Estos avances en el conocimiento de las vías patogénicas implicadas en la EI abren nuevas posibilidades de actuación hacia los que dirigir los esfuerzos de la investigación. Serán necesarios más estudios en el futuro para explorar las posibilidades de los inhibidores del estrés del RE como diana terapéutica para los pacientes con EC portadores del alelo de riesgo ATG16L1.

Bibliografía recomendada

Adolph TE¹, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko HJ, Böck J, Martinez-Naves E et al. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature*. 2013; 503: 272 -6.

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.

Hampe J¹, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K,, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007; 39: 207 -11.

Parkes M¹, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet*. 2013;14:661 -73.

Cadwell K¹, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, et al. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature*. 2008; 456: 259 -63.

Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. 2011; 334: 1081 -6.

Thachil E, Hugot JP, Arbeille B, Paris R, Grodet A, Peuchmaur, et al. Abnormal activation of autophagy-induced crinophagy in Paneth cells from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1097 -9e4.

E. Cerrillo 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 22 de julio de 2015