Gastroenterol Hepatol. 2021;44(Espec Congr):179

Gastroenterología y Hepatología

https://www.elsevier.es/gastroenterologia

147 - GWAS DE LA FRECUENCIA DE LAS DEPOSICIONES REVELA GENES, VÍAS Y TIPOS DE CÉLULAS RELEVANTES PARA LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL Y EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

F. Bonfiglio[1,2], X. Liu[2], C. Smillie[3], A. Pandit[4], A. Kurilshikov[5], R. Bacigalupe[6], T. Zheng[1,2], H. Hieu[7,1], K. García-Etxebarria[8], L. Bujanda[8], A. Andreasson[2], L. Agreus[2], S. Walter[9], G. Abecasis[4], C. Eijsbouts[10], L. Jostins[10], M. Parkes[11], D. Hughes[12], N. Timpson [12], J. Raes[6], A. Franke[13], N. Kennedy[14], A. Regev[3], A. Zhernakova[5], M. Simren[15], M. Camilleri[16], M. D'Amato[1,2,17]

[1]Monash University, Melbourne (Australia). [2]Karolinska Institutet, Stockholm (Suecia). [3]Broad Institute, Cambridge, MA (EEUU). [4] University of Michigan, Ann Arbor, MI (EEUU). [5]UMCG, Groningen (Países Bajos). [6]KU Leuven (Bélgica). [7]Nim. [8]Biodonostia HRI, San Sebastian. [9]Linkoping University (Suecia). [10]University of Oxford (Reino Unido). [11]University of Cambridge (Reino Unido). [12] University of Bristol (Reino Unido). [13]IKMB, Kiel (Alemania). [14]University of Exeter (Reino Unido). [15]University of Gothenburg (Suecia). [16]Mayo Clinic, Rochester, MN (EEUU). [17]CIC bioGUNE, Derio.

Resumen

Introducción: La dismotilidad intestinal se asocia con estreñimiento, diarrea y trastornos gastrointestinales funcionales (FGID) como el síndrome del intestino irritable (IBS). Sus fundamentos moleculares y sus anomalías en los trastornos de FGID están mal caracterizados. Si bien los estudios directos de la motilidad gastrointestinal en humanos requieren procedimientos de diagnóstico exigentes, nunca se han realizado investigaciones genéticas a gran escala.

Métodos: Aquí utilizamos la frecuencia de las deposiciones (STL-FRQ) como un rasgo cuantitativo (sustituto) para estudiar la genética de la motilidad intestinal, aprovechando datos de cuestionario y de genotipado desde UK Biobank y cuatro cohortes poblacionales más pequeñas (LifeLines-Deep, Genes for Good, Flemish Gut Flora Project y PopCol), en un metanálisis de GWAS que abarca 8.817.117 marcadores SNP de alta calidad y 167.875 individuos de ascendencia europea.

Resultados: Identificamos 14 loci significativos en todo el genoma (p ? $5{,}0 \times 10^{-8}$) que albergan genes priorizados que están: i) involucrados en la percepción sensorial, la vía de señalización de neuropéptidos y neurotransmisores en la célula postsináptica ii) enriquecidos para la expresión en neuronas motoras entéricas excitadoras e inhibidoras asociadas con el control de la peristalsis ($p = 7{,}0 \times 10^{-8}$) iii) previamente vinculados a otros rasgos y afecciones, incluidos los síndromes de motilidad y dismotilidad gastrointestinales, y la respuesta a su tratamiento farmacológico. La arquitectura genética de STL-FRQ se correlaciona fuertemente con la de IBS (rg = 0,42; $p = 1{,}1 \times 10^{-3}$). En UK Biobank, el riesgo de SII con diarrea fue 5 veces mayor en individuos del 1% superior de la distribución de estimadores de riesgo poligénicos (PGS) calculados en base a las estadísticas de resumen STL-FRQ GWAS (OR = 5,5; $P = 1{,}3 \times 10^{-15}$).

Conclusiones: Identificamos regiones genomics y genes con un papel plausible en la motilidad GI, posiblemente actuando a través de la neurotransmisión y vías similares en neuronas entéricas especializadas. La relevancia demostrada de estos hallazgos para el SII justifica estudios adicionales para la identificación de mecanismos patológicos accionables en los síndromes de dismotilidad.

0210-5705/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.