



Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

GWAS DE 53,400 PERSONAS CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE DESTACA MECANISMOS COMPARTIDOS CON ENFERMEDADES NEUROAFECTIVAS

C. Eijsbouts¹, T. Zheng^{2,3}, N. Kennedy⁴, F. Bonfiglio^{2,3}, C. Anderson⁵, L. Moutsianas⁵, J. Holliday¹, J. Shi⁶, S. Shringarpure⁶, 23andMe Research Team-A.I. Voda¹, The Bellygenes Initiative-G. Farrugia⁷, A. Franke⁸, M. Hübenthal⁸, G. Abecasis⁹, M. Zawistowski⁹, M. Camilleri⁷, G. Boeckxstaens¹⁰, P.J. Whorwell¹¹, R. Spiller¹², G. McVean¹, L. Jostins¹, M. Parkes¹³ y M. D'Amato^{2,3,14}

¹University of Oxford (Reino Unido). ²Monash University, Melbourne (Australia). ³Karolinska Institutet, Stockholm (Suecia). ⁴University of Exeter (Reino Unido). ⁵Wellcome Sanger Institute, Hinxton (Reino Unido). ⁶23andme Inc, Sunnyvale, CA (EEUU). ⁷Mayo Clinic, Rochester, MN (EEUU). ⁸IKMB, Kiel (Alemania). ⁹University of Michigan, Ann Arbor, MI (EEUU). ¹⁰TARGID, Leuven, Belgium. ¹¹University of Manchester (Reino Unido). ¹²University of Nottingham (Reino Unido). ¹³University of Cambridge (Reino Unido). ¹⁴CIC bioGUNE, Derio.

Resumen

Introducción: El síndrome del intestino irritable (SII) es el resultado de interacciones desordenadas cerebro-intestino. La identificación de genes de susceptibilidad podría resaltar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Métodos: Diseñamos un cuestionario de salud digestiva para el UK Bioabank (que incluye 500.000 participantes) y combinamos casos de SII identificados con cohortes independientes desde la *bellygenes initiative*. Realizamos un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) con 53.400 casos y 433.201 controles, y replicamos asociaciones significativas en un panel de 23andMe (205.252 casos, 1.384.055 controles).

Resultados: Nuestro estudio identificó los primeros loci de susceptibilidad genética confirmada para IBS. Los genes implicados incluyeron NCAM1, CADM2, PHF2/FAM120A, DOCK9, CKAP2/TPTE2P3 y BAG6. Los primeros cuatro están asociados con rasgos neuroafectivos, expresados en el sistema nervioso o ambos. También encontramos una fuerte correlación en todo el genoma entre el riesgo de SII y la ansiedad, el neuroticismo y la depresión ($r_g > 0,5$). Los análisis adicionales sugirieron que esto surge debido a vías patógenas compartidas en lugar de, por ejemplo, la ansiedad que causa síntomas abdominales.

Conclusiones: Confirmamos a nivel genético los mecanismos patogénicos propuestos que actúan a lo largo del eje intestino-cerebro en el SII. Identificamos los primeros genes y variantes de riesgo específicos, que destacan mecanismos específicos implicados y justifican una mayor exploración de las interacciones alteradas cerebro-intestino en SII.