



# Gastroenterología y Hepatología



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

## NO MÁS COLITIS MICROSCÓPICA: LA ASOCIACIÓN HLA DISTINGUE LA COLITIS COLÁGENA DE LA LINFOCÍTICA

T. Zheng<sup>1,2</sup>, G. Roda<sup>3</sup>, Y. Zabana<sup>4,5</sup>, X. Liu<sup>2</sup>, Y. Chen<sup>6</sup>, L. Camargo-Tavares<sup>1</sup>, F. Bonfiglio<sup>1,2</sup>, M.R. Mellander<sup>2</sup>, I. Janczewska<sup>7</sup>, L. Vigren<sup>8</sup>, K. Sjöberg<sup>9</sup>, B. Ohlsson<sup>9</sup>, S. Almer<sup>2</sup>, J. Halfvarsson<sup>10</sup>, S. Miehle<sup>11</sup>, A. Madish<sup>12</sup>, W. Lieb<sup>13</sup>, J. Kupinskas<sup>14</sup>, R. Weersma<sup>15</sup>, L. Bujanda<sup>16</sup>, A. Julià<sup>17</sup>, S. Marsal<sup>17</sup>, M. Esteve<sup>4</sup>, D. Guagnozzi<sup>5,18</sup>, F. Fernández-Bañares<sup>4,5</sup>, GETECCU, I. Peter<sup>19</sup>, J.F. Ludvigsson<sup>2</sup>, D. Pardi<sup>20</sup>, D. Jonkers<sup>21</sup>, A. Münch<sup>22</sup>, F. Bresso<sup>2</sup>, A. Franke<sup>23</sup>, H. Khalili<sup>6</sup>, J.F. Colombel<sup>19</sup> y M. D'Amato<sup>24</sup>

<sup>1</sup>Monash University, Melbourne (Australia). <sup>2</sup>Karolinska Institutet, Stockholm (Suecia). <sup>3</sup>Humanitas, Milan (Italia). <sup>4</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>6</sup>Massachusetts General Hospital, Boston, MA (EEUU). <sup>7</sup>Medicine Clinic, First Hospital, Stockholm (Suecia). <sup>8</sup>GHB specialty Care AB, Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund (Suecia). <sup>9</sup>Skane University Hospital, Malmö (Suecia). <sup>10</sup>Orebro University Hospital, Örebro (Suecia). <sup>11</sup>Center for Digestive Diseases, Cooperation of Internal Medicine Eppendorf, Hamburg (Alemania). <sup>12</sup>KRH Clinic Siloah, Hannover (Alemania). <sup>13</sup>Institute of Epidemiology, Christian-Albrechts-University, Kiel (Alemania). <sup>14</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas (Lituania). <sup>15</sup>UMCG, Groningen (Países Bajos). <sup>16</sup>Biodonostia HRI, San Sebastián. <sup>17</sup>Rheumatology Research Group (VHIR), Parc Científic de Barcelona, Barcelona. <sup>18</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona. <sup>19</sup>Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY (EEUU). <sup>20</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN (EEUU). <sup>21</sup>Maastricht University, Maastricht (Países Bajos). <sup>22</sup>Linköping University, Linköping (Suecia). <sup>23</sup>IKMB, Kiel (Alemania). <sup>24</sup>CIC bioGUNE-BRTA, Derio.

### Resumen

**Introducción:** La colitis microscópica (MC) es una condición relativamente común caracterizada por diarrea acuosa crónica, que afecta hasta al 0,5% de los adultos mayores, principalmente mujeres. Actualmente se considera una enfermedad inflamatoria intestinal de etiología desconocida, que se manifiesta como dos formas clínicamente superpuestas, colitis colagenosa (CC) y colitis linfocítica (LC). Se sospecha un componente genético, y en estudios previos se ha identificado un papel predisponente en CC para variantes de HLA del haplotipo 8.1. Sin embargo, nunca se han realizado análisis diferenciales más amplios a gran escala del riesgo de CC y LC en todo el genoma (estudios GWAS).

**Métodos:** Realizamos un meta-análisis GWAS de 7,5 millones de polimorfismos (SNP) en 1498 casos de CC y 373 de LC desde centros terciarios en EE. UU. Y Europa (Suecia, Alemania, Lituania, Países Bajos y España) y 13.487 casos de controles poblacional. Los alelos individuales de HLA y los residuos polimórficos se imputaron y probaron para determinar su asociación, incluidos los análisis de sensibilidad realizados en casos con exclusión documentada del diagnóstico de enfermedad celíaca (mediante anticuerpos antitransglutaminasa tisular y/o biopsia duodenal). Se estudiaron las correlaciones genéticas con otros rasgos y diagnósticos (basados en códigos ICD10) usando LD score regression (LDSC).

**Resultados:** Detectamos una única señal de fuerte asociación en GWAS para CC, mapeada dentro de la región HLA en el cromosoma 6 (SNP principal rs2844531;  $p = 1,97 \times 10^{-32}$ ; OR = 2,00). Esta señal mostró efectos de riesgo genético aún más fuertes cuando solo se probaron los casos de CC con exclusión confirmada de enfermedad celíaca ( $N = 688$ ;  $p = 4,3 \times 10^{-17}$ ; OR = 2,11), y estuvo completamente ausente en la LC, a pesar del tamaño de muestra con el poder adecuado (confirmado mediante análisis de simulación). La imputación de HLA asignó la señal de riesgo CC a múltiples alelos y residuos polimórficos del haplotipo

8.1 (mejor evidencia estadística para DRB1\*03:01;  $p = 7,9 \times 10^{-27}$ ; OR = 1,84). Se identificó un locus adicional en un análisis combinado (MC) de datos de CC y LC, en una región del cromosoma 10 que alberga los genes *SVILP1*, *LYZL2* y *ZNF348* (rs7924137;  $p = 1,40 \times 10^{-8}$ , OR = 1,36). Los análisis de LDSC revelaron que CC comparte su arquitectura genética con *neumonía, organismo no especificado* (J18;  $r_g = 0,770$ ;  $p = 0,048$ ), *otras enfermedades del esófago* (K22;  $r_g = 0,447$ ;  $p = 0,023$ ), *úlcera gástrica* (K25;  $r_g = 0,500$ ;  $p = 0,048$ ) y otros.

**Conclusiones:** CC y LC son condiciones genéticamente distintas, lo que afecta la validez de las clasificaciones de colitis microscópicas y, finalmente, los mecanismos postulados como factores comunes patogénicos subyacentes. La creciente evidencia directa e indirecta vincula los factores infecciosos, incluidos los factores genéticos del huésped involucrados en la respuesta a la infección, con un mayor riesgo de CC.