Gastroenterol Hepatol. 2018;41(Espec Congr 2):13

Gastroenterología y Hepatología

https://www.elsevier.es/gastroenterologia

O-13 - UN ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO IDENTIFICA UN *LOCUS* EN EL CROMOSOMA 9 QUE AFECTA AL RIESGO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE EN MUJERES

F. Bonfiglio[1,2], T. Zheng[2,3], K. García-Etxebarria[1,4], F. Hadizadeh[2], L. Bujanda[1,5], F. Bresso[6], L. Agreus[7], A. Andreasson[7,8], A. Dlugosz[9], G. Lindberg[9], P. Thelin-Schmidt[9], P. Karling[10], B. Ohlsson[11], M. Simren[12], S. Walter[13], G. Nardone[14], R. Cuomo[15], P. Usai-Satta[16], F. Galeazzi[17], M. Neri[18], P. Portincasa[19], M. Bellini[20], G. Barbara[21], A. Latiano[22], M. Hübenthal[23], V. Thijs[24], M.G. Netea[25,26], D. Jonkers[27], L. Chang[28], E.A. Mayer[28], M.M. Wouters[29], G. Boeckxstaens[29], M. Camilleri[30], A. Franke[23], A. Zhernakova[31] y M. d'Amato[1,4,32,33]

[1]Unit of Gastrointestinal Genetics, Department of Gastrointestinal and Liver Diseases, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián. [2]Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia.[3]Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. [4]Unit of Clinical Epidemiology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. [5]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd. Universidad del País Vasco, UPV/EHU, San Sebastián. [6]Gastoenterology Unit, Tema inflammation and infection, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suecia. [7]Division for Family Medicine and Primary Care, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. [8]Stress Research Institute, Stockholm University, Stockholm, Suecia.[9]Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suecia.[10]Division of Medicine, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Suecia.[11]Lund University, Skåne University Hospital, Department of Internal Medicine, Lund, Suecia.[12]Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia.[13]Division of Neuro and Inflammation Science, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Suecia.[14]Gastroenterology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Naples, Italia.[15]Digestive Motility Diseases, Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University Hospital, Naples, Italia.[16]S.C. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari, Italia. [17]UOC Gastroenterologia, Padova University Hospital, Padova, Italia.[18]Department of Medicine and Aging Sciences and CESI, G. D&#39Annunzio University & Foundation, Chieti, Italia.[19]Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, DIMO, Clinica Medica "A. Murri", University of Bari Medical School, Bari, Italia.[20]Gastroenterology Unit, Department of Gastroenterology, University of Pisa, Pisa, Italia.[21]Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, St. Orsola Malpighi Hospital, Bologna, Italia.[22]Division of Gastroenterology, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital, San Giovanni Rotondo, Italia.[23]Institute of Clinical Molecular Biology, Christian Albrechts University of Kiel, Kiel, Alemania.[24]Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Heidelberg, Victoria, Australia.[25]Department of Internal Medicine and Radboud Center of Infectious Diseases, RCI, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Países Bajos.[26]Department for Genomics & Immunoregulation, Life and Medical Sciences Institute, LIMES, University of Bonn, Bonn, Alemania.[27]Department of Internal Medicine, NUTRIM School for Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Center+, Maastricht, Países Bajos.[28]G. Oppenheimer Center for Neurobiology of Stress and Resilience, Vatche and Tamar Manoukian Division of Digestive Diseases, David Geffen School of Medicine at UCLA, UCLA, Los Angeles, CA, EEUU.[29]Translational Research Center for Gastro Intestinal Disorders, TARGID, KU Leuven, Leuven, Bélgica.[30]Clinical Enteric Neuroscience Translational and Epidemiological Research, C.E.N.T.E.R., and Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, EEUU.[31]Department of Genetics, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos. [32]Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia.[33]IKERBASQUE, Basque Science Foundation, Bilbao.

Resumen

La predisposición genética al síndrome del intestino irritable (SII) ha sido probada en estudios clásicos de familias y gemelos, y en un reciente estudio epidemiológico a nivel nacional en Suecia. A pesar de ello, los estudios genéticos a gran escala han sido insuficientes, sobre todo debido a la escasez de cohortes de pacientes del tamaño adecuado, y a la heterogeneidad de los resultados observados en distintos estudios

epidemiológicos. Para identificar variantes comunes asociadas con el SII, analizamos los datos genéticos de una cohorte basada en población, que consiste en ?500.000 individuos genotipados (UK Biobank), y comparamos los participantes que declararon un diagnóstico de SII por parte de un doctor (grupo caso; N = 9.576) con el resto de la cohorte (grupo control; N = 336.499). Mediante el análisis de 7.287.191 marcadores SNP de gran calidad y utilizando una regresión logística bajo el modelo aditivo, identificamos un locus significativo a nivel de genoma completo en el cromosoma 9q31.2 (rs10512344, $p = 3{,}57 \times 10^{-8}$), y 13 loci adicionales con una significación sugestiva ($p\ 5{,}0 \times 10^{-6}$). Basado en las coordenadas genómicas, desequilibrio de ligamiento (DL) regional, y las interacciones de la cromatina, un total de 93 genes fueron localizados en los 14 loci de riesgo identificados. Las anotaciones funcionales de estos genes indicaron que la regulación de la actividad de los canales de iones sea la ruta metabólica más plausible que contribuya al riesgo al SII. Análisis adicionales estratificados por sexo, incluyendo también casos SII de centros especializados (N = 2.045), revelaron que el hallazgo significativo a nivel de genoma del locus 9q31.2 es específico de mujeres ($p = 4{,}29 \times 10^{-10}$), en particular en mujeres con SII con estreñimiento (SII-E; p = 0,015). El análisis del genotipo y datos diarios de deposiciones disponibles de 249 individuos de la cohorte poblacional PopCol reveló que el alelo de riesgo SII-E también está robustamente correlacionado con heces más duras en mujeres (p = 0,0012 y beta = -1,105). Algunos genes causantes candidatos del locus 9q31.2 también mostraron que afectan a la edad de menarquía en estudios de genoma completo previos, e incluyen al gen IKBKAP cuyas mutaciones causan disautonomía familiar. En resumen, nuestros hallazgos pueden aportar bases adicionales para la investigación del papel de los canales de iones, hormonas sexuales y disfunciones autónomas en SII y abrir nuevas líneas de investigación en el SII y el estreñimiento.

© 2018 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados