



Gastroenterología y Hepatología



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

52 - VARIANTES FUNCIONALES RARAS ASOCIADAS CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTI-TNF EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN

M. Chaparro¹, A. Aterido², I. Guerra³, M. Iborra⁴, J.L. Cabriada⁵, L. Bujanda⁶, C. Taxonera⁷, V. García-Sánchez⁸, I. Marín-Jiménez⁹, M. Barreiro-de Acosta¹⁰, I. Vera¹¹, M.D. Martín-Arranz¹², B. Hernández-Breijo¹³, F. Mesonero¹⁴, L. Sempere¹⁵, F. Gomollón¹⁶, J. Hinojosa¹⁷, A. Algaba³, B. Beltrán⁴, A. Rodríguez Pescador⁵, J.M. Banales⁶, D. Olivares⁷, P. Aguilar-Melero⁸, L. Menchén⁹, R. Ferreira-Iglesias¹⁰, I. Blázquez Gómez¹¹, B. Benítez García¹², L.G. Guijarro¹⁸, A.C. Marín¹, D. Bernardo¹, S. Marsal¹⁹, A. Julia¹⁹ y J.P. Gisbert¹, en nombre del grupo de estudio PREDICROHN de GETECCU.

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-IP, Universidad Autónoma de Madrid y CIBEREHD, Madrid. ²Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Vall d'Hebron y Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Instituto de Investigación de La Paz (IdiPaz), Madrid. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe y CIBEREHD, Valencia. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Galdakao. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Donostia, Instituto Biodonostia, UPV/EHU, Ikerbasque y CIBEREHD, Guipúzcoa. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico San Carlos e IdISSC, Madrid. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón e IISGM, Madrid. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico de Santiago, Santiago de Compostela. ¹¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ¹³Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Immuno-Rheumatology Research Group, IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ¹⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Alicante. ¹⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y CIBEREHD, Zaragoza. ¹⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Manises. ¹⁸Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. ¹⁹Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Barcelona.

Resumen

Objetivos: Conocer el impacto de las variantes funcionales raras en la respuesta clínica al tratamiento anti-TNF en la EC.

Métodos: Se incluyeron pacientes con EC activa (CDAI > 150) tratados por primera vez con fármacos anti-TNF. Se secuenció el genoma completo (plataforma Illumina HiSeq4000). Respuesta clínica basada en la puntuación de CDAI en la semana 14 de tratamiento. Las variantes de baja frecuencia se clasificaron de acuerdo a su potencial dañino. La sobrerepresentación de variantes dañinas en la vía de señalización del TNF se investigó utilizando el método SKAT-O. La implicación funcional de las variantes raras asociadas con la respuesta se evaluó mediante un análisis de enriquecimiento epigenético específico de tipo celular.

Resultados: Se incluyeron 41 pacientes -61% alcanzaron la remisión y 24% fueron no respondedores primarios al tratamiento anti-TNF (tabla 1). Se identificaron 3.250 variantes funcionales raras asociadas con la respuesta a los anti-TNF. El mayor potencial dañino se detectó en 10 SNPs que causan la pérdida de función (LoF) del transcrito (tabla 2). Se encontraron 2 mutaciones LoF homocigotas en los genes *HLA-B* y *HLA-DRB1* asociados con la falta de respuesta y remisión, respectivamente. Las variantes LoF de todo el genoma mostraron un enriquecimiento significativo en marcas epigenéticas específicas de tejido gastrointestinal (colon, $p = 4,11 \times 10^{-4}$; duodeno, $p = 0,011$). La carga de la variación dañina en la vía de

señalización del TNF se asoció con la respuesta a los anti-TNF ($p = 0,018$); las variantes dañinas mostraron un enriquecimiento significativo en marcas epigenéticas específicas de células T CD8+ ($p = 6,01e-4$) y CD4+ ($p = 0,032$).

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Sexo masculino (%)	22 (53,7)
Localización (%)	
Ileal	14 (34)
Cólica	6 (14,6)
Ileocólica	17 (41,5)
Patrón (%)	
Inflamatorio	21 (51,2)
Estenosante	5 (12)
Fistulizante	11 (26,8)
Enfermedad perianal (%)	8 (19,5)
Manifestaciones extraintestinales (%)	14 (34)
Cirugía previa (%)	17 (41,5)
Hábito tabáquico (%)	16 (39)
Esteroides	7 (17)
Inmunomoduladores (%)	
Tiopurinas	30 (73)
Metotrexato	3 (7,3)
Tipo de anti-TNF (%)	
Adalimumab	16 (39)
Infliximab	25 (61)

P-52b.jpg

Conclusiones: Las variantes funcionales raras están involucradas en la respuesta a los anti-TNF en la EC. El análisis de enriquecimiento epigenético específico de tipo celular sugiere que la mucosa intestinal y las células T CD8 + son los principales mediadores de esta respuesta. Estos hallazgos proporcionan nuevos conocimientos sobre la heterogeneidad subyacente de la EC, revelando la base de los mecanismos biológicos dependientes de TNF.