

# Importancia de las mutaciones del NOD2/CARD15 en la enfermedad de Crohn

J. L. Mendoza Hernández<sup>a</sup>, R. Lana Soto<sup>b</sup> y M. Díaz-Rubio García<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo.

<sup>b</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

## Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso crónico que se caracteriza por la inflamación del tracto digestivo. Puede aparecer de forma segmentaria desde la boca al ano; histológicamente afecta transmuralmente al intestino con o sin la presencia de granulomas. La incidencia y prevalencia de la EC varía notablemente en las diferentes áreas geográficas. En España ha pasado de ser una enfermedad rara a considerarse relativamente frecuente, con unas tasas de incidencia crecientes tanto en la EC como en la colitis ulcerosa, pero todavía lejos de los países que históricamente presentan una mayor prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, como es el norte de Europa<sup>1</sup>.

La etiopatogenia de la EC es desconocida. La teoría más aceptada indica que la disregulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales en sujetos susceptibles genéticamente desempeñan un papel clave en la patogenia del daño tisular en la EC. Por tanto existen factores ambientales y agentes infecciosos aún desconocidos que contribuyen a desarrollar la EC sobre una base genética. Tanto los factores genéticos como los ambientales son necesarios, pero no suficientes para inducir la enfermedad<sup>2</sup>.

## Demostración de la existencia de susceptibilidad genética en la enfermedad de Crohn

Existe una alta concordancia de EC en gemelos monocigotos que oscila entre el 40% y el 60%, muy superior a la observada en la colitis ulcerosa, que se sitúa entre el 6% y el 17%. Esta concordancia en el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal se mantiene también en los gemelos dicigotos. Cuando se estudia el coeficiente de herencia en la EC es de la misma magnitud que el observado en el asma o en la diabetes mellitus tipo I<sup>3</sup>.

Otro aspecto que demuestra la predisposición genética son los estudios realizados en familias. Cuando existe historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal previa, la prevalencia oscila entre el 5% y el 22%, muy superior a la población general.

Además existe una alta concordancia en el tipo de enfermedad tanto en la EC como en la colitis ulcerosa, aunque no es raro encontrar en una misma familia enfermos con EC y otros con colitis ulcerosa. Se ha sugerido que el hermano fumador padecería EC y el no fumador colitis ulcerosa como ejemplo de la influencia de los factores ambientales asociados a la susceptibilidad genética.

Otro aspecto importante es la variabilidad étnica en la prevalencia de la EC. Es especialmente significativa la que se observa en la población judía, que es entre 2 y 9 veces superior a otros grupos raciales. El mayor riesgo parece observarse en los judíos Ashkenazi, superior a los judíos sefarditas u orientales. Sin embargo, la prevalencia de los judíos que viven en Israel es más baja; de nuevo parece que los factores ambientales tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Y finalmente existe una asociación entre determinadas enfermedades genéticas bien definidas como son el síndrome de Turner, el síndrome de Hermansky-Pudlak y la fibrosis quística con la EC<sup>3</sup>.

## ¿Cómo se ha realizado la búsqueda de genes de susceptibilidad?

La búsqueda de genes de susceptibilidad para la EC es difícil debido a la complejidad de los factores genéticos, como son la ausencia de un patrón de transmisión mendeliana simple, la penetrancia incompleta de los genes, la heterogeneidad genética y que están implicados varios genes de susceptibilidad (poligénica)<sup>4</sup>. Los rastreos del genoma con microsatélites dieron como primer resultado importante en 1996 la localización de dos zonas, donde podrían existir genes asociados a la EC, una en el cromosoma 16 (16q12) y otra en el 12 (12q). Estos hipotéticos genes fueron denominados IBD1 e IBD2. Estudios posteriores confirmaron la importancia del cromosoma 16, pero no la del cromosoma 12, que podría ser más importante en la colitis ulcerosa. Años después se encontró una nueva zona en el cromosoma 6 (6p13), que fue denominada IBD3, el IBD4, que corresponde al cromosoma 14 (14q11) y al cromosoma 3 (3p21). Otras localizaciones que aún no están confirmadas son las correspondientes al cromosoma 5q31-q33 (IBD5)<sup>5</sup>, al cromosoma 19p13 (IBD6) y al cromosoma 1p36 (IBD7), y además es posible que sean entre 10 y 20 genes los que están implicados en la patogenia de la enfermedad<sup>6</sup>. Muy recientemente tres grupos independientes han demostrado simultáneamente que el gen de suscepti-

Correspondencia: J. L. Mendoza.  
C./ Gatzamiride, 33, bajo E.  
28015 Madrid.

Correo electrónico: jmendozah@meditex.es

Aceptado para su publicación el 7 de junio de 2004.

bilidad implicado en el cromosoma 16 es el NOD2, ahora denominado CARD15<sup>7,9</sup>. En este gen se han descrito tres posibles polimorfismos (R702W, G908R y 1007fs). La aparición de alguno de ellos en un individuo multiplica por 2-3 el riesgo de padecer la EC, y si se hallan dos (o el mismo con carácter homoigoto) el riesgo aumenta unas 20-40 veces<sup>7</sup>.

### Significado del gen NOD2/CARD15

El descubrimiento de estas mutaciones es muy importante porque podría explicar la susceptibilidad genética en el 25%-45% de los pacientes con EC y además puede sugerir un modelo para explicar la patogénesis de la EC. La proteína codificada por el gen NOD2/CARD15 es un receptor que detecta polisacáridos bacterianos y regula al NF<sub>κ</sub>B, que es un factor de transcripción muy importante en la respuesta inflamatoria. Cuando se producen las mutaciones encontradas en el NOD2/CARD15<sup>7,9</sup> se produce una proteína aberrante que altera la respuesta del sistema inmune frente a los gérmenes, disminuyendo la capacidad de los monocitos para reconocer las bacterias en el intestino. Por tanto se altera la respuesta frente a los diferentes gérmenes, dando lugar a una respuesta inmunológica exagerada<sup>10</sup>. Las mutaciones del gen NOD2/CARD15 también se han relacionado con la existencia de determinadas características fenotípicas de la EC, que puede en el futuro convertir a la determinación de estas mutaciones en una herramienta útil en el manejo clínico de la EC.

### Relación fenotipo-genotípico en la enfermedad de Crohn

La EC se manifiesta clínicamente de forma heterogénea, por lo que se clasifica a los enfermos epidemiológicamente en subgrupos fenotípicos. Actualmente la clasificación más utilizada es la de Viena, que tiene en cuenta la edad al diagnóstico (A), el lugar de afectación de la enfermedad (L) y el comportamiento de la enfermedad (B) (tabla 1)<sup>11</sup>.

Los sujetos portadores de alguna de las mutaciones del gen NOD2/CARD15 en caso de sufrir la EC presentan una determinada expresión fenotípica. Varios trabajos han investigado la relación entre los diferentes

**TABLA 1**  
**Clasificación fenotípica en la enfermedad de Crohn**

Edad al diagnóstico (A)	A1 < 40 años A2 ≥ 40 años
Localización de la enfermedad (L)	L1: íleon terminal y ciego L2: colónica exclusivamente L3: íleon y colon L4: tracto gastrointestinal superior
Comportamiento de la enfermedad (B)	B1: inflamatorio B2: estenosante B3: perforante

Clasificación de Viena<sup>11</sup>.

fenotipos de la EC, según la clasificación de Viena, y las mutaciones del gen NOD2/CARD15. En los trabajos con series más grandes se ha encontrado una relación entre las mutaciones y la localización ileal de la EC (L1 e L3), un comportamiento de la enfermedad fibroestenosante (B2) y un inicio de la EC a edades más tempranas (A1), aspectos que también han sido demostrados en la población española<sup>12</sup>. Además se observa una relación inversa entre la aparición de estas mutaciones y la localización colónica pura (L2) que compartiría otros genes de susceptibilidad con la colitis ulcerosa<sup>13</sup>, otro dato para pensar en la influencia de los factores ambientales en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las discrepancias que existen entre estos estudios es probable que se deban a las diferentes definiciones empleadas sobre todo en el comportamiento de la enfermedad, el tiempo medio de seguimiento de los pacientes hasta que son clasificados y al análisis de los datos epidemiológicos genéticos realizados. Un aspecto importante es que no se observa relación con las manifestaciones extraintestinales, la respuesta terapéutica al infliximab o la historia familiar previa de enfermedad inflamatoria intestinal.

También existe heterogeneidad genética de las mutaciones del NOD2/CARD15 entre los diferentes grupos raciales en los pacientes con EC. No se ha demostrado la presencia de estas mutaciones en la población japonesa<sup>14</sup>, y existe una menor prevalencia de estas mutaciones en la población afroamericana y en judíos Ashkenazi. Estas discrepancias animan a la búsqueda de otras mutaciones que pueden influir en la susceptibilidad de la EC<sup>15</sup>.

### Utilidad clínica de las mutaciones del NOD2/CARD15 en la enfermedad de Crohn

Actualmente es prematuro recomendar la realización de la prueba de genotipaje para determinar el pronóstico en la EC, pero las mutaciones del NOD2/CARD15 podrían ser un marcador de localización ileal de la enfermedad, e incluso podrían servir para conocer el comportamiento de la enfermedad. Si finalmente se encontrase un gen específico ligado a comportamientos más agresivos de la EC, se podría recomendar realizar tratamientos médicos más agresivos de forma precoz con la intención de evitar la cirugía, desenlace probable de estas formas de comportamiento clínico, donde las nuevas terapias biológicas tienen un papel destacado.

La determinación de estas mutaciones también podría ser útil como cribaje de la EC en los familiares de primer grado de pacientes afectados. Actualmente no se recomienda debido a los problemas emocionales que puede provocar tanto en el individuo como en los familiares, teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes etiquetados de alto riesgo no padecerán EC y que no disponemos de tratamientos profilácticos para evitar la aparición de la enfermedad.

Además el descubrimiento de estos genes podría servir para diseñar nuevos tratamientos específicos dirigidos a modificar las funciones que poseen estos genes en la fisiología humana.

Para aclarar estas dudas son necesarios grandes estudios genéticos prospectivos que determinen el valor predictivo de las pruebas genéticas en la EC.

## Resumen

La EC es una enfermedad crónica de etiopatogenia desconocida, donde los factores ambientales tienen un papel determinante en individuos genéticamente predispuestos. La importancia de los factores genéticos en la EC se ha demostrado en estudios epidemiológicos realizados en gemelos, familias y diferentes razas. La EC es una enfermedad poligénica en la que al menos se han encontrado 7 lugares en el genoma humano, denominados del IBD1 al IBD7, que se relacionan con esta enfermedad. Recientemente se han descubierto tres mutaciones en el gen NOD2/CARD15, situado en el cromosoma 16q12, que predispone a padecer EC y determina algunas de las características fenotípicas como son la localización ileal, la edad de comienzo más precoz y el comportamiento fibroestenosante. Estos avances suponen un nuevo horizonte en el manejo de la EC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Paredes J, Mendoza JL. Descriptive epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. *An Med Interna* 2003;20(1):1-2.
2. Sartor RB. Clinical applications of advances in the genetics of IBD. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3(Suppl 1):S9-17.
3. Tamboli C, Cortot A, Colombel J. What are the major arguments in favour of the genetic susceptibility for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(6):587-92.
4. Duerr RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(5):358-67.
5. Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL, de Silva A, Cullen S, van Heel D, et al. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003;52(8):1133-9.
6. Lewis JD. The genesis of IBD genetics. *Gastroenterology* 2002;123(6):2148-9.
7. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):599-603.
8. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357(9272):1925-8.
9. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):603-6.
10. Hugot JP, Zouali H, Lesage S. Lessons to be learned from the NOD2 gene in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(6):593-7.
11. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology. Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6(1):8-15.
12. Mendoza JL, Murillo LS, Fernández L, Peña AS, Lana R, Urcelay E, et al. Prevalence of mutations of the NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in spanish patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(12):1235-40.
13. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122(4):854-66.
14. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Kazumori T, Nakamura Y. Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease. *J Hum Genet* 2002;47(9):469-72.
15. Sugimura K, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Wang D, Tang YM, et al. A novel NOD2/CARD15 haplotype conferring risk for Crohn disease in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 2003;72(3):509-18.