

## Genes y poblaciones en la susceptibilidad a la enfermedad celiaca

Fue en 1996 cuando Zhong (1) publicó el primer estudio pangenómico de asociación relacionado con la enfermedad celiaca (EC). Desde entonces, como escribiría el Profesor Ludwig Sollid en un editorial del año 2008 (2), se abrió la veda para la caza del gen en la EC. La asociación entre esta enfermedad y los genes del CMH era conocida, pero sólo unos pocos años antes se habían definido específicamente los alelos de riesgo en los genes del HLA-DQB1 y DQA1 (3). Sin embargo, siendo el HLA una región fundamental en la susceptibilidad a la EC, solo aportaba alrededor de un 40% del componente genético de la enfermedad. Casi diez años después del trabajo de Zhong, Monsuur y cols. encontraron una asociación entre la EC y variantes del gen de una miosina no convencional, *MYO9B* (4), en un área *caliente* del cromosoma 19 (19p13.1) que había sido definido anteriormente por el mismo grupo (5). Pero no se trata de un hallazgo más en esa carrera por conocer los genes de susceptibilidad a esta enfermedad, sino que, además de ser uno de los primeros frutos del uso de las modernas plataformas de genómica en el estudio de las enfermedades de herencia compleja, pone de manifiesto la participación de genes no directamente relacionados con el sistema inmunológico en la patogenia de la EC, al asociar la enfermedad con un gen de posible implicación en la permeabilidad del epitelio.

El trabajo mencionado se realizó inicialmente en una población holandesa (4), pero no se validó en otras de las poblaciones europeas estudiadas con posterioridad, incluyendo la italiana y la española (6-10). Estos mismos resultados, con hallazgos variables dependiendo de la población de estudio, se han repetido para otros genes de susceptibilidad que se han ido definiendo en los siguientes estudios de asociación (GWAS, *Genome Wide Association Studies*) realizados después (11-13), con unas tecnologías que nos han permitido analizar un número de muestras de pacientes y controles que era impensable en la última década del siglo pasado.

Aunque la asociación del gen *MYO9B* con la EC no se llegó a validar en las distintas poblaciones europeas, sí que se puso de manifiesto la asociación de este gen con otras enfermedades de base inmunológica, como la diabetes mellitus tipo 1, la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa, donde las alteraciones de la permeabilidad mucosa podrían justificar la pérdida de tolerancia frente a diversos (auto)antígenos. Por tanto, el resultado obtenido por Loeff y cols. (14) no debería resultar sorprendente. En estudios anteriores, Pérez Bravo y cols. ya pusieron de manifiesto que las distribuciones de los haplotipos del HLA de clase II en la población chilena son diferentes a las de la población de origen europeo, con un mayor predominio de los haplotipos portadores del DQ8 en la población autóctona (15,16). Sin embargo, tanto la presentación de la EC como su frecuencia son similares a las observadas en la población europea. Sería interesante averiguar si los alelos de susceptibilidad provienen del componente europeo o del amerindio de la población, o bien, si no hay relación con el origen étnico, estos podrían actuar como compo-

## Editorial

nente facilitador en el desarrollo del mecanismo patogénico, una vez que la población se ha puesto en contacto con el agente ambiental que es el gluten.

En la actualidad, se ha definido una lista de más de 30 genes relacionados con la EC, algunos de los cuales intervienen también en otras enfermedades gastrointestinales o que tienen una base inmunológica, y participan en vías funcionales del organismo muy diversas, aunque una parte importante se relacionan con el sistema inmunológico (17).

El acervo de conocimientos que proporcionan todos estos esfuerzos no es inútil, puesto que permiten definir vías y dianas de actuación terapéutica que en un plazo de tiempo no muy largo dará sus frutos en relación a su aplicación clínica. Sin embargo, y de manera general, la variabilidad entre distintas poblaciones les resta valor para su uso clínico como herramientas de diagnóstico o pronóstico, aunque podrían ser utilizadas en poblaciones de riesgo (18). La forma de rentabilizar el conocimiento adquirido en este campo podría ser definir específicamente cuáles de estos marcadores son de utilidad en cada una de las poblaciones. En la línea de este objetivo se encuentra el trabajo de Loeff y cols. (14) sobre los polimorfismos del gen *MYO9B*. Además, el trabajo tiene un valor añadido, que es haber sido realizado en una población poco estudiada desde el punto de vista de la genética de la EC, como es la población de unas regiones de Sudamérica en las que el componente amerindio es importante, en comparación con la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha que se centran en poblaciones caucásicas de origen europeo.

José Antonio Garrote Adrados<sup>1</sup> y Eduardo Arranz Sanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética y Biología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario "Río Hortega". Valladolid.

<sup>2</sup>Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid-CSIC. Valladolid

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhong F, McCombs CC, Olson JM, Elston RC, Stevens FM, McCarthy CF, et al. An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. *Nat Genet* 1996;14:329-33.
2. Sollid LM. Hunting for celiac disease genes. *Gastroenterology* 2008;134:869-71.
3. Spurkland A, Sollid LM, Ronningen KS, Bosnes V, Ek J, Vartdal F, et al. Susceptibility to develop celiac disease is primarily associated with HLA-DQ alleles. *Hum Immunol* 1990;29:157-65.
4. Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, Zhernakova A, Bevova MR, Strengman E, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 2005;37:1341-4.
5. Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkuijl LA, Bardoel AF, Mulder CJ, Pearson PL, et al. A major non-HLA locus in celiac disease maps to chromosome 19. *Gastroenterology* 2003;125:1032-41.
6. Amundsen SS, Monsuur AJ, Wapenaar MC, Lie BA, Ek J, Gudjonsdottir AH, et al. Association analysis of *MYO9B* gene polymorphisms with celiac disease in a Swedish/Norwegian cohort. *Hum Immunol* 2006;67:341-5.
7. Cirillo G, Di Domenico MR, Corsi I, Gagliardo T, Del Giudice EM, Perrone L, et al. Do *MYO9B* genetic variants predispose to coeliac disease? An association study in a cohort of South Italian children. *Dig Liver Dis* 2007;39:228-31.
8. Giordano M, Marano C, Mellai M, Limongelli MG, Bolognesi E, Clerget-Darpoux F, et al. A family-based study does not confirm the association of *MYO9B* with celiac disease in the Italian population. *Genes Immun* 2006;7:606-8.
9. Hunt KA, Monsuur AJ, McArdle WL, Kumar PJ, Travis SP, Walters JR, et al. Lack of association of *MYO9B* genetic variants with coeliac disease in a British cohort. *Gut* 2006;55:969-72.
10. Nuñez C, Marquez A, Varade J, Martínez A, Polanco I, Maluenda C, et al. No evidence of association of the *MYO9B* polymorphisms with celiac disease in the Spanish population. *Tissue Antigens* 2006;68:489-92.
11. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet* 2010;42:295-302.

## Editorial

12. Plaza-Izurieta L, Castellanos-Rubio A, Irastorza I, Fernandez-Jimenez N, Gutierrez G, Bilbao JR. Revisiting genome wide association studies (GWAS) in coeliac disease: replication study in Spanish population and expression analysis of candidate genes. *J Med Genet* 2011;48:493-6.
13. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet* 2011;43:1193-201.
14. Loeff T, Araya M, Perez-Bravo F. Frequency of MYO9B polymorphism in celiac patients and control subjects. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:566-71.
15. Araya M, Mondragon A, Perez-Bravo F, Roessler JL, Alarcon T, Rios G, et al. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:381-6.
16. Perez-Bravo F, Araya M, Mondragon A, Rios G, Alarcon T, Roessler JL, et al. Genetic differences in HLA-DQA1\* and DQB1\* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 1999;60:262-7.
17. Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med* 2010;16:537-50.
18. Izzo V, Pinelli M, Tinto N, Esposito MV, Cola A, Sperandeo MP, et al. Improving the estimation of celiac disease sibling risk by non-HLA genes. *PLoS One* 2011;6:e26920.