



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# Influencia de polimorfismos genéticos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

**Autor: AITOR MANUEL MIRALLES MENGUAL**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Barraón Catalán



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
OBJETIVOS.....	8
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>8</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>10</b>
SELECCIÓN DE TRABAJOS .....	10
POLIMORFISMOS EN GENES RELACIONADOS CON LA INMUNIDAD INNATA .....	11
POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE APOPTOSIS Y AUTOFAGIA .....	20
GENES RELACIONADOS CON LAS VÍAS JAK/STAT .....	23
POLIMORFISMOS DE LOS GENES TNF- A Y TNFR1/2 .....	23
OTRAS CITOQUINAS O CITOCINAS.....	26
OTRO GENES.....	27
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>38</b>



## RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un conjunto de patologías crónicas de origen multifactorial. Sus manifestaciones más conocidas son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), caracterizadas ambas por una inflamación que afecta al tracto gastrointestinal. Normalmente, el tratamiento de estas enfermedades se inicia con un cambio de hábitos, y se continúa con líneas de tratamiento para la inflamación con fármacos antiinflamatorios como corticoides o inmunosupresores, aunque en casos más graves se da el uso de fármacos biológicos. En la actualidad se conoce la existencia de ciertos polimorfismos genéticos en la población que puedan determinar el resultado clínico de la terapia biológica, sin embargo, la relevancia de cada uno de ellos no está del todo clara. En este Trabajo de Fin de Grado se ha revisado la literatura científica de diferentes bases de datos durante los últimos 7 años (2017-2024), recopilando información sobre aquellos polimorfismos con posibles asociaciones significativas con la respuesta a fármacos biológicos. Se ha recogido información de numerosos genes posibles como predictores genéticos de la respuesta a fármacos biológicos, como los genes FCGR3A, SOCS1, CCL2, NOD2, IL18, TLR2, TLR4, NFKBIA, IL10, IL6, I123R, SLCO1C1, ADAM17, CXCL12, CDKAL1, ATG16L1, PTPN2, TNF, TNFR, TL1A, HLA. El análisis de los resultados obtenidos pone de manifiesto que la genotipificación de posibles polimorfismos que pueden influenciar en la terapia, debería ser parte esencial en el manejo de las EII, estableciendo una estrategia personalizada para la selección del fármaco más eficaz para el paciente.

## ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) comprises a group of chronic pathologies of multifactorial origin. Its best known manifestations are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), both characterised by inflammation affecting the gastrointestinal tract. Treatment of these diseases usually starts with a change of habits, followed by lines of treatment for the inflammation with anti-inflammatory drugs such as corticosteroids or immunosuppressants, although in more severe cases biologic drugs are used. The existence of certain genetic polymorphisms in the population that may determine the clinical outcome of biological therapy is

currently known, but the relevance of each of these polymorphisms is not entirely clear. In this Final Degree Work we have reviewed the scientific literature from different databases during the last 7 years (2017-2024), collecting information on those polymorphisms with possible significant associations with the response to biologic drugs. Information has been collected on numerous possible genes as genetic predictors of response to biological drugs, such as FCGR3A, SOCS1, CCL2, NOD2, IL18, TLR2, TLR4, NFKBIA, IL10, IL6, IL23R, SLCO1C1, ADAM17, CXCL12, CDKAL1, ATG16L1, PTPN2, TNF, TNFR, TL1A, HLA. The analysis of the results obtained shows that genotyping for possible polymorphisms that may influence therapy should be an essential part of IBD management, establishing a personalised strategy for the selection of the most effective drug for the patient.

Las palabras clave/Keywords empleadas son las siguientes: “Polimorfismo Genético”, “Polymorphism, Genetic”, “Enfermedades Inflamatorias del Intestino”, “Inflammatory Bowel Diseases”, “Terapia”, “Therapy”.

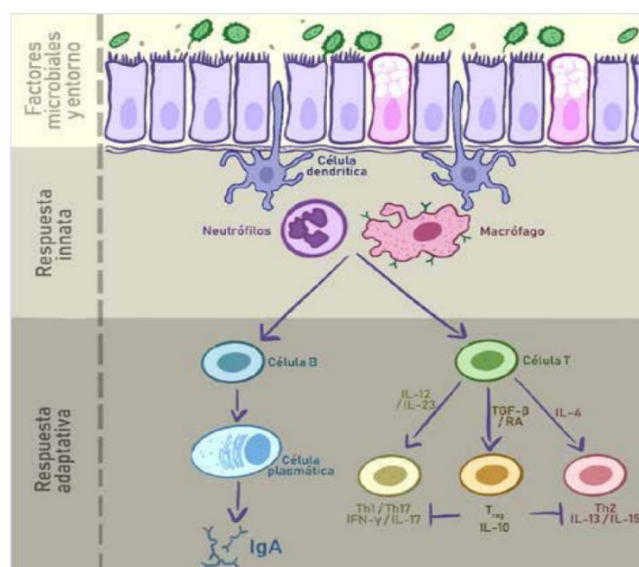
## **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades inflamatorias intestinales (con siglas EII) son un conjunto de patologías crónicas mediadas por el sistema inmune, de origen idiopático que presentan períodos de actividad inmune y remisión, afectando de manera importante a la calidad de vida del paciente. Por tanto, cada año cobran más importancia a nivel de acción terapéutica sobre la población<sup>1,2</sup>. Dependiendo del subtipo, el proceso inflamatorio puede desarrollarse para el caso de la colitis ulcerosa (CU) en la mucosa y submucosa del colon o afectar a diferentes partes del tubo gastrointestinal como sucede en el caso de la enfermedad de Crohn (EC), evolucionando por su capacidad transmural, a una estenosis luminal o a la creación de fístulas<sup>1,2</sup>.

Según estudios epidemiológicos en Occidente, la incidencia y la prevalencia han sufrido un incremento en los últimos 50 años. Expresando una mayor incidencia anual de EC en Norteamérica de 20,2 por 100000 personas/año, y una incidencia de CU más abundante en Europa de 24,3 por 100000 personas/año, así como unas prevalencias de 37,5-248,6 por 100000 y 4,9-505 por 100000 respectivamente. Por otro lado, en el continente asiático y países en vías de

desarrollo las incidencias y prevalencias eran muy bajas, pero se ha observado una tendencia al alza en los últimos años. Los datos también apuntan a que suele aparecer primero CU y posteriormente a los años se eleva la incidencia de EC<sup>2,3</sup>. La EII puede iniciarse independientemente de la edad o el sexo o etnia de la persona afectada, pero la incidencia más elevada se ha estimado entre la segunda y la cuarta década de la vida, es decir, se concentra en una media de edad de 15 a 45 años<sup>2,4</sup>.

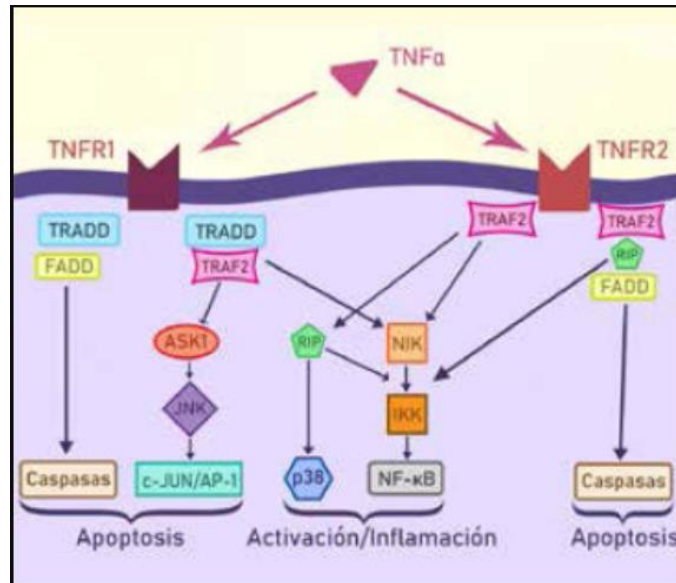
En lo que respecta a la etiología y patogenia de las EII, ésta se trata de una patología multifactorial y compleja, donde el proceso inflamatorio afecta también a órganos externos del tracto gastrointestinal. Además, hay una remarcada influencia genética en el desarrollo de la enfermedad en huéspedes susceptibles, una influencia de la función aberrante del sistema inmunitario de las mucosas del tracto, y un componente ambiental<sup>1</sup> (véase en la Figura 1). Dentro de los aspectos genéticos más relevantes, la presencia de polimorfismos es actualmente una de las más importantes. Un polimorfismo se basa en la presencia de dos o más variantes de una secuencia específica de ADN en diferentes poblaciones, siendo el tipo más frecuente aquella variación genómica en la posición de un único nucleótido (SNP), así como alelo se refiere a cambios en una base única o un segmento de bases en una ubicación genómica determinada<sup>5</sup>.



**Figura 1.** Fisiopatología de la EII<sup>1</sup>

La primera región descrita con asociación genética con las EII se identificó en el 2001. Esta región pertenece al gen NOD2 (dominio de oligomerización nucleótido 2) localizado en el cromosoma 16 y expresado en células innatas, el cual con sus polimorfismos establece un aumento del riesgo de EC. Además, posteriormente aparecieron los GWAS (estudios de asociación del genoma completo) que identificaron hasta 250 loci de enfermedad de genes de menor peso que NOD2, compartiendo las variantes genéticas para ambos subtipos de EII<sup>1,3</sup>. Por otra parte, otro factor que influye en las EII es la función desequilibrada del sistema inmune, que puede desembocar en alteraciones sobre las respuestas innatas y adaptativas con interacciones a nivel de microbiota intestinal. A esta situación se le asocian también determinados genes como IL23R, HLA-II, ATG16L1, IRGM, LRRK2, FCGR3A, TLR2, TLR4 entre los más principales<sup>1</sup>.

Existen también, variaciones en la producción de determinadas citoquinas que son parte esencial en el desarrollo progresivo de las EII. Una de ellas, es el TNF- $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral alfa), que es una citoquina pro-inflamatoria producida por macrófagos activados de la mucosa intestinal, con capacidad de unión al receptor TNF de células T. Se determinó que el TNF podía ser una diana para el inicio del desarrollo de la terapia biológica, puesto que el mecanismo de los anticuerpos anti-TNF es la provocación de la apoptosis de células T, defendiendo la función barrera al disminuir la apoptosis epitelial<sup>1</sup> (véase en la Figura 2). Además, otras citoquinas pueden inducir la vía de las proteínas JAK/STAT (Janus Kinasa/ Transductor de señal y activador de transcripción) adheridas a receptores de citoquinas, que son fundamentales en procesos inflamatorios innatos o adaptativos, observándose que una posible inhibición podría apagar citoquinas pro-inflamatorias<sup>1</sup>.



**Figura 2.** Acción inflamatoria intracelular inducida por TNF- $\alpha$ <sup>1</sup>

A la influencia genética hay que sumarle la influencia ambiental siendo en primera instancia, la microbiota intestinal, la que presenta una mayor importancia. Cambios drásticos pueden provocar una disminución de determinadas bacterias pertenecientes a nuestro microbioma como *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, involucradas en el sistema inmune de las mucosas de resistencia a colonización. Incrementando los niveles de bacterias colonizadoras como *Clostridium difficile* o *Gammaproteobacteria* que desencadenen un proceso inflamatorio. Acompañando a esto, la deficiencia de vitamina D y las dietas ricas en grasas o azúcares simples en conjunto con un bajo consumo de fibra son factores que contribuyen a la generación de la respuesta inflamatoria. Así mismo, el tabaquismo también es considerado otro de los factores de riesgo más significativos que modifican el progreso de la EII<sup>1,3</sup>. Al igual que con el tabaquismo, se ha demostrado que la apendicectomía es otro factor de riesgo para las EII, según se especifica en la revisión de Ananthakrishnan AN<sup>3</sup>, se sugiere que la inflamación del apéndice en vez de la extracción podría ser responsable de una asociación protectora en colitis ulcerosa, limitándose este efecto a la apendicectomía antes de los 20 años. Mientras que, para EC incrementaría el riesgo hasta 20 años después de la apendicectomía, pero para pacientes operados menores de 10 años se redujo<sup>3</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico, actualmente el manejo terapéutico se inicia con un cambio en los hábitos alimenticios y el cese del consumo de tabaco, por ser factores que inducen su reaparición. Seguidamente, el protocolo de actuación suele ser la elección de glucocorticoides como la prednisolona o budesonida cuando está en estado activo o el uso de 5-aminosalicilatos en tratamientos de mantenimiento. En los casos en los que la enfermedad no se controla con los pasos anteriores, los tratamientos se pueden acompañar de inmunomoduladores, nunca utilizados en monoterapia, y con el propósito de prevenir recaídas. En aquellos casos donde la enfermedad se agrava y no se consigue controlar de manera efectiva, se recurre al uso de terapia biológica con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) o la utilización de agentes anti-IL-12 e IL-23. Por último, si la EII fuese recurrente, la única alternativa posible sería el uso del tratamiento quirúrgico<sup>6,7</sup>.

## **OBJETIVOS**

A partir de los antecedentes comentados, el propósito que busca este trabajo es, como objetivo principal, realizar una revisión de la literatura científica para analizar la influencia de los polimorfismos genéticos en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales. Además, como objetivo específico o secundario, determinar aquellos genes con sus correspondientes polimorfismos que presentan una predicción mayor estadística de obtener un resultado clínico positivo o negativo a la terapia con fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$ .

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

La estrategia para la revisión bibliográfica consistió en realizar una búsqueda de artículos científicos entre los meses de abril y junio del año 2024. En primer lugar, se accedió al Tesouro de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y al Tesouro Medical Subject Headings (MesH), donde se hizo una selección de determinados descriptores. Para la búsqueda de literatura científica se utilizaron las bases de datos de MEDLINE (con su motor de búsqueda PUBMED) y la base de datos de EMBASE. Las cadenas de búsqueda utilizadas para MEDLINE ->



("Polymorphism, Genetic"[Mesh]) AND ("Inflammatory Bowel Diseases/therapy"[Mesh]) y para EMBASE -> "Inflammatory bowel disease" AND "genetic polymorphism" AND "therapy" siendo población: Inflammatory bowel disease, intervención: genetic polymorphism, y outcome: therapy.

Como criterios de inclusión para cribar el número de documentos obtenidos como resultados, se utilizaron los siguientes:

- Publicaciones comprendidas en 7 años de antigüedad (desde 2017-2024, ambos inclusive).
- Publicaciones o estudios donde los grupos de estudio solo incluyeran humanos.
- El grupo de pacientes de diagnóstico de EII es 15-45 años de media, por tanto, para abarcar un mayor número de pacientes se escogieron aquellas publicaciones con pacientes desde el nacimiento hasta los - 64 años.

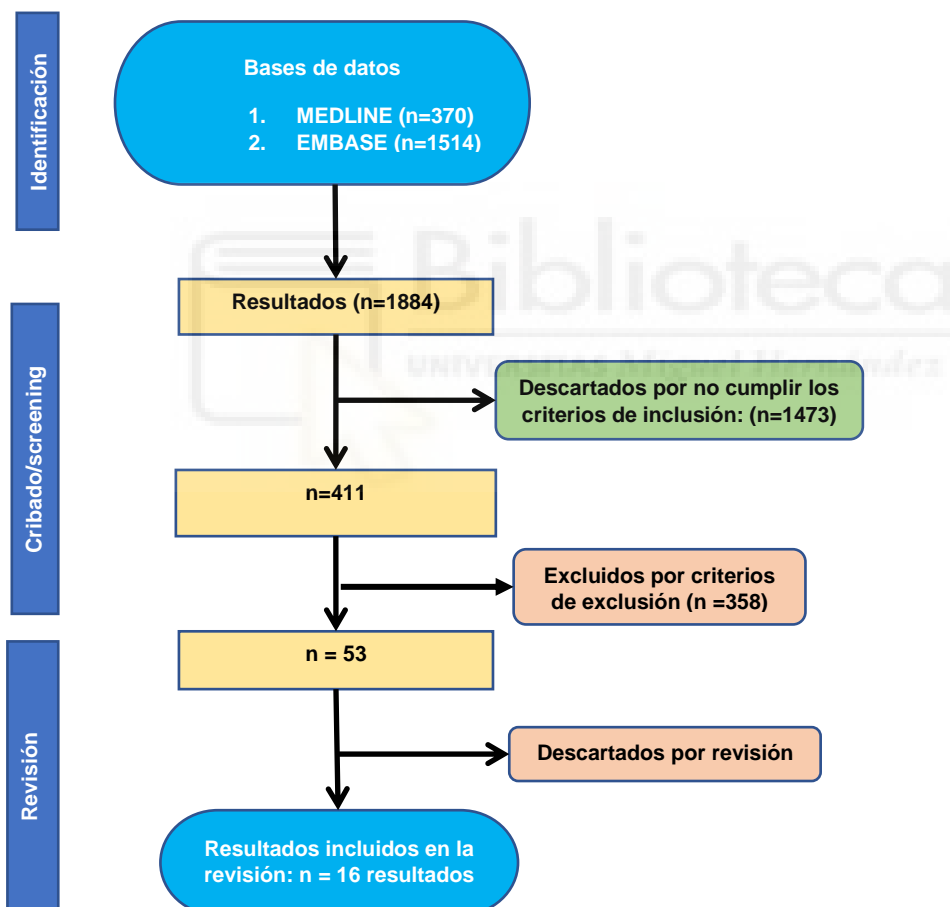
Como criterios de exclusión, para descartar determinados estudios se aplicaron estos:

- Aquellos artículos que analizarán polimorfismos genéticos aplicados a tratamientos enfocados a enfermedades inflamatorias no intestinales o que no especificarán el polimorfismo de estudio.
- Estudios cuyo tratamiento elegido para determinar la influencia del polimorfismo no fuesen tratamientos biológicos con anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, entre otros) o agentes anti-IL12 e IL-23 (ustekinumab).
- Estudios que no tuviesen al menos un polimorfismo con asociación significativa para responder o no responder al tratamiento ( $p > 0,05$ ).
- Artículos cuyo idioma original no fuese inglés o castellano.
- Publicaciones que no fuesen de acceso libre o a través de la institución: Universidad Miguel Hernández.

## RESULTADOS

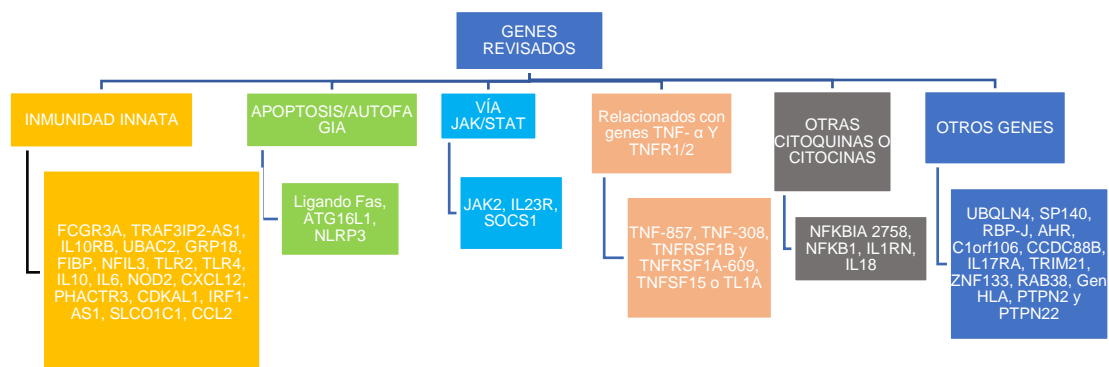
### SELECCIÓN DE TRABAJOS

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica mediante las cadenas de búsqueda elegidas, se obtuvo un conjunto de 1884 resultados de estudios entre las diferentes bases de datos. De ellos, 411 resultados cumplían los criterios de inclusión, siendo los 1473 artículos restantes descartados. Finalmente, aplicando los filtros de exclusión y retirando todas aquellas publicaciones repetidas o compartidas entre ambas bases de datos, y filtrando aquellos que especificaban los polimorfismos, se obtuvieron 16 artículos finales, que fueron los seleccionados para realizar la revisión bibliográfica (véase en la Figura 3).



**Figura 3.** Diagrama sobre la búsqueda de estudios

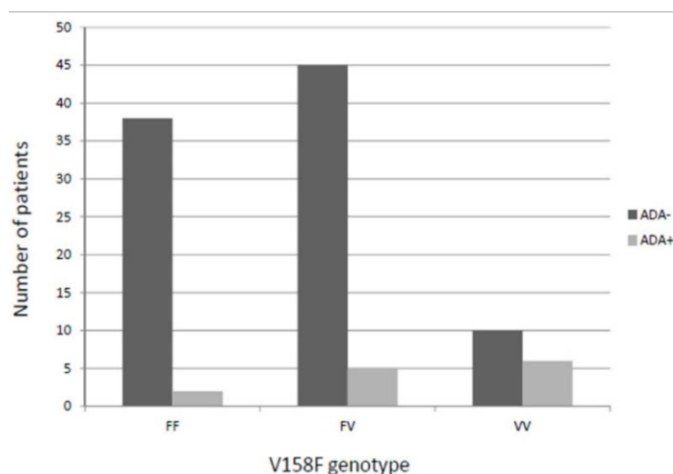
Un análisis preliminar de los 16 trabajos permitió identificar los principales grupos de genes a estudio, los cuales se muestran en la Figura 4 y serán revisados en detalle en las secciones siguientes.



**Figura 4.** Diagrama resumen de genes revisados

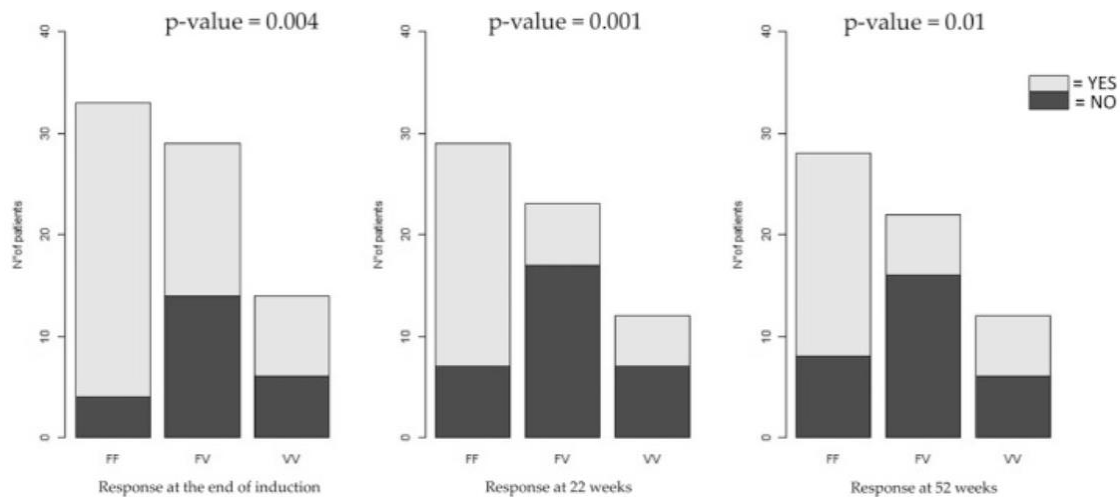
## POLIMORFISMOS EN GENES RELACIONADOS CON LA INMUNIDAD INNATA

El gen **FCGR3A** también conocido como FCyRIIIA se localiza en el cromosoma 1, es codificador de una proteína relacionada con el sistema inmune, presente en macrófagos, células NK (natural killer) y neutrófilos que participan en la degradación del complejo IgG-FcγR<sup>8</sup>. La modificación del polimorfismo rs396991 (V158F) corresponde al cambio del aminoácido fenilalanina (F) por valina (V). Teniendo en cuenta que F es un alelo que presenta una baja afinidad por la IgG, esto se traduce en un aumento de la concentración sérica de fármaco anti-TNF alfa<sup>9</sup>. Para el caso de población adulta, en el estudio de cohortes prospectivo de Romero Cara P<sup>8</sup> et al con una muestra de 103 pacientes, donde fueron tratados con infliximab (IFX) (n=66) o adalimumab (ADM) (n=37). Solo se encontró asociación significativa con respecto a la producción de anticuerpos anti-fármaco (ADA) (véase en la Figura 5). Siendo únicamente 13 pacientes (12,6%) los que la desarrollaron. La distribución por genotipos fue para el genotipo VV (n=6), seguidos de FV (n=5) y FF (n=2), ( $p=0,004$ ). Además, con resultados dependientes de la dosis de alelo presente. Cuando los resultados se analizaron por tipo de fármaco, solo IFX mostró resultados significativos al comparar el genotipo VV con un 41,7% de pacientes frente al agrupado de los genotipos FF+FV con el 11,1% pacientes ( $p=0,01$ ). Incluso, se observó que los portadores del genotipo FV (n=15) necesitaban con más frecuencia una intensificación de la dosis respecto a FF (n=9) o VV (n=9), ( $p=0,03$ )<sup>8</sup>.



**Figura 5.** Pacientes que desarrollan ADA frente a fármaco anti-TNF alfa<sup>8</sup>

En otro estudio retrospectivo de Zhang CB<sup>10</sup> et al, realizado sobre un total de 206 pacientes tratados con IFX y EC, se analizó la influencia de otro SNP en este caso rs111504845 (FCGR3A) al comparar los genotipos GG+GA frente AA. En este trabajo, se obtuvo una relación significativa entre el polimorfismo y la falta de respuesta primaria (PNR) a los fármacos anti-TNF alfa (OR:2,50  $p=0,047$ )<sup>10</sup>. En otro trabajo realizado sobre este gen y para el polimorfismo comentado rs396991, un artículo retrospectivo de Curci D<sup>11</sup> et al, se estudió una cohorte de 76 pacientes pediátricos, 33 de ellos portadores de los alelos FF, 29 de FV y 14 de VV. En este estudio se logró una asociación significativa entre la presencia de dicho polimorfismo y la respuesta clínica a las 14 semanas de inducción ( $p=0,004$ ), a las 22 semanas durante el mantenimiento de la terapia ( $p=0,001$ ) y a las 52 semanas ( $p=0,01$ ). La presencia del alelo V para las 3 fases de la terapia se asoció con un aumento del riesgo de no responder al tratamiento con IFX (véase en la Figura 6). A su vez, analizaron la posible asociación entre la farmacocinética y el polimorfismo, así como, la probabilidad de producir ADA frente al fármaco, en un subgrupo de población de 27 pacientes pediátricos. Los resultados mostraron que los niveles séricos medios de IFX en la fase de mantenimiento eran más elevados para los portadores del genotipo FF (5,40  $\mu\text{g/ml}$ ) frente a aquellos pacientes con la presencia del alelo variante V (FV:1,31  $\mu\text{g/ml}$  y VV: 4,20  $\mu\text{g/ml}$ ), ( $p=0,02$ ). Además, para aquellos portadores del alelo V se determinó una relación significativa ( $p=0,01$ ) entre el SNP rs396991 y la producción de ADA<sup>11</sup>.



**Figura 6.** Asociación entre rs396991 con respuesta clínica a IFX<sup>11</sup>. Eje Y nº de pacientes en gris claro los que, si dieron respuesta y en oscuro los que no, eje X según genotipos.

Otros genes relacionados con la inmunidad innata se asociaron con una falta de respuesta primaria a fármacos anti-TNF alfa. Según se expone en el estudio prospectivo de Burke KE<sup>12</sup> et al (n=231) con CU de los cuales 28 pacientes (12%) sufrieron falta de respuesta primaria (PNR), 120 (52%) respuesta duradera (DR) y el resto 83 (36%) respuesta no duradera. Este trabajo se centra en el estudio del gen **TRAF3IP2**, que se sitúa en el cromosoma 6 y codifica una proteína involucrada en la regulación de respuestas a patógenos o señales inflamatorias por parte de las citocinas de los factores de transcripción Rel/NF-kappaB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas)<sup>9</sup>. El estudio desveló que el polimorfismo rs3851228, con alelo de riesgo T (TRAF3IP2-AS1) provocaba un mayor riesgo de PNR ( $p=0,027$ ; OR:2,33)<sup>12</sup>.

Otro conjunto importante de genes es el formado por **IL10RB** y genes del receptor de interferón (**IFNGR2**, **IFNAR1**) que conforman un grupo de genes del receptor de citocinas de clase II ubicados en el cromosoma 21. La proteína que codifica IL10RB es necesaria para la transducción de señales por IL10, dicha citocina tiene efectos de inmunorregulación e inflamación<sup>13</sup>. En el mismo estudio de Burke KE et al, se determinó un SNP rs2284553 con el alelo de riesgo A relacionado con ambos genes, asociado con PNR en CU ( $p=0,037$ ; OR:1,80)<sup>12</sup>. Otro conjunto de genes potenciales relacionados con PNR, son los genes **UBAC2** y **GPR18** ambos situados en el cromosoma 13. UBAC2 (proteína 2 que

contiene el dominio asociado a la ubiquitina) es un gen involucrado en la regulación negativa del transporte retrógrado de proteínas del retículo endoplasmático, pero con mecanismo desconocido de relación con EII. El gen GPR18 (receptor 18 acoplado a proteína G, proteína fijadora de Guanina), codifica para un receptor involucrado en la diferenciación de las células T y la regulación negativa de generación del TNF<sup>13</sup>. En el caso del polimorfismo en común entre ambos genes potenciales, rs3742130 con el alelo de riesgo A, también se asoció con 1,98 más de probabilidades (OR) de ocurrir PNR en CU ( $p=0,037$ )<sup>12</sup>.

Otro grupo de genes de interés y que no están relacionados directamente con EII, son los genes **SH2B3** y **ATXN2** ambos ubicados en el cromosoma 12, de los cuales se desconoce bien aún su mecanismo. El gen SH2B3 es codificador de un miembro de las proteínas adaptadores SH2B implicada en actividades de señalización por receptores de factores de crecimiento y citocinas. Y el gen ATXN2 (Ataxina 2) es codificador de otra proteína citoplasmática involucrada en la endocitosis y la modulación de señales mTOR, alterando la traducción ribosómica y función mitocondrial<sup>13</sup>. Estos genes presentan un polimorfismo rs653178 con alelo de riesgo C con 1,78 probabilidades (OR) más de riesgo de PNR en CU ( $p=0,049$ )<sup>12</sup>.

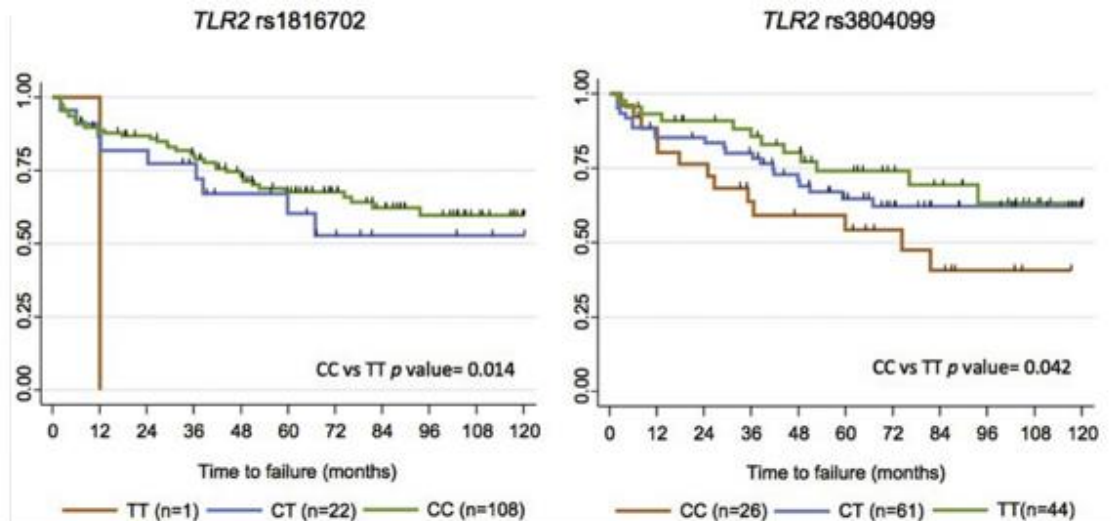
Otro polimorfismo relevante es el rs568617 con alelo de riesgo T que pertenece al gen **FIBP** ubicado en el cromosoma 11. Este gen codifica una proteína de unión intracelular FGF1 (factor de crecimiento de fibroblastos) que se une de forma selectiva al aFGF (factor de crecimiento de fibroblastos ácidos), involucrada en la acción mitogénica de aFGF o estimulación de la diferenciación<sup>13</sup>. Se observó que dicho SNP (rs568617) presentaba un efecto protector de 0,39 probabilidades (OR) de menor riesgo de asociarse con PNR ( $p=0,042$ )<sup>12</sup>. Además, el último gen relacionado con PNR del estudio de Burke KE et al, es **NFIL3** (Factor nuclear, interleucina 3 regulada) dispuesto en el cromosoma 9, el cual codifica una proteína reguladora transcripcional que se une a los sitios del factor de transcripción activador (ATF) en regiones promotoras celulares y virales<sup>13</sup>. Se determinó que el polimorfismo rs4743820 con alelo de

riesgo C, presentó 1,81 probabilidades (OR) más de riesgo asociado a PNR en CU ( $p=0,044$ )<sup>12</sup>.

Para los genes **TLR2 y TLR4**, ambos miembros de la familia de receptores tipo Toll (TLR) que desempeñan un papel fundamental en el reconocimiento de patógenos y activación de respuesta inmunes innatas<sup>13</sup>, también se han obtenido datos de interés. En el caso del estudio observacional longitudinal de Salvador-Martin S<sup>14</sup> et al realizado en 132 pacientes donde los autores investigaron SNP asociados con la respuesta duradera (DR) al tratamiento con IFX en EII. Para el mismo gen **TLR2** ambos SNP (rs1816702 y rs3804099) según se puede ver en la figura 7, se asociaron significativamente con DR. Además, después de la regresión logística, se observó que el SNP rs1816702 con el genotipo CC fue predictivo de un mayor tiempo hasta el fracaso a IFX en comparación con el genotipo T en homocigosis del gen TLR2 (coeficiente de riesgo/Hazard ratio (HR):0,128;  $p=0,049$ ). Por otra parte, para el mismo gen otro polimorfismo, en este caso rs3804099, los pacientes con genotipo TT mantuvieron la respuesta a largo plazo durante 10 años de seguimiento con respecto al genotipo CC (HR:0,039;  $p=0,023$ )<sup>14</sup>.

Además, en otro estudio retrospectivo de Bank S<sup>15</sup> et al con pacientes tratados con anti-TNF alfa en EC ( $n=1069$ ) y CU ( $n=714$ ), para el mismo gen TLR2, otro SNP con código rs11938228 y genotipo en homocigosis CC, se asoció con la falta de respuesta en CU (OR: 0,55;  $p=0,02$ )<sup>15</sup>. Por otra parte, otro estudio Hu W<sup>16</sup> et al con 62 pacientes pediátricos con EC y tratados con IFX. Determinó, al comparar los portadores del genotipo TC y CC del SNP rs3804099 (TLR2) con los del genotipo TT, que aquellos con genotipo TT ( $2,1\mu\text{g/ml}$ ) presentaban una mediana significativamente más baja de niveles mínimos de IFX (TLI) que los del genotipo agrupado de TC+CC ( $3,7\mu\text{g/ml}$ ;  $p=0,039$ ). Y niveles séricos de TNF- $\alpha$  más bajos en la semana 14 de inducción para el caso de aquellos portadores de TT ( $71,8\text{pg/ml}$ ) frente a los de TC+CC ( $239,0\text{pg/ml}$ ) ( $p=0,034$ )<sup>16</sup>.





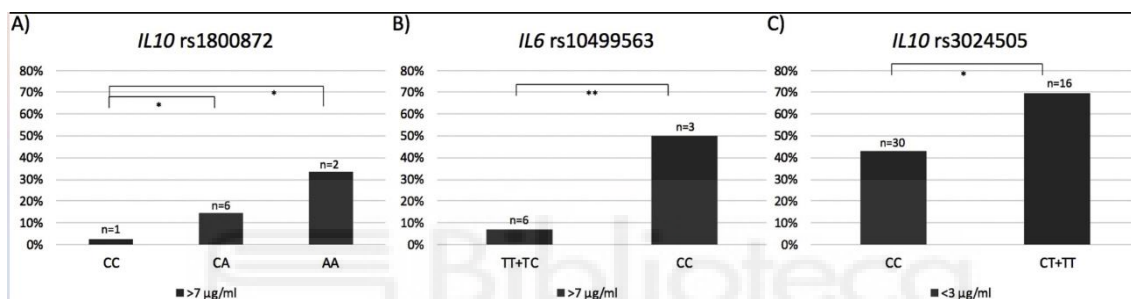
**Figura 7.** Curva Kaplan-Meier de los SNP de TLR2. Eje Y tasa de respuesta/supervivencia a largo plazo a IFX. Eje X tiempo hasta el fallo al tratamiento<sup>14</sup>.

Por otra parte, para el gen **TLR4** en el mismo de estudio de Bank S<sup>15</sup> et al, los portadores del polimorfismo rs1554973 (T>C) en homocigosis TT se asociaron con falta de respuesta con CU (OR:0,49;  $p=0,02$ ). Al contrario que para el mismo gen, otro polimorfismo rs5030728 (G>A) con homocigosis en AA, que se asoció con una respuesta favorable en CU (OR:2,23;  $p=0,01$ ) y en EII (OR:1,46;  $p=0,04$ ). Además, para aquellos portadores de los genotipos TC o CC de rs1554973 con EII, se relacionó con la falta de respuesta al tratamiento con cualquier anti-TNF alfa (OR:0,80;  $p=0,03$ )<sup>15</sup>.

Por otro lado, para el mismo estudio de Salvador-Martin S<sup>14</sup> et al, se analizaron los genes **IL10** y **IL6**. El gen **IL10** (interleucina 10) codifica una citocina generada por monocitos y linfocitos, con efectos en la inmunorregulación y la inflamación, también puede bloquear la actividad de NFkB y regular la vía de señalización JAK-STAT. El gen **IL6** (interleucina 6) es un codificador de una citocina que actúa en la inflamación y maduración de células B<sup>13,14</sup>. En este estudio se encontraron 3 SNPs en IL6 e IL10 que se correlacionaron significativamente con los niveles mínimos de IFX sérico, donde se han determinado niveles séricos valle mínimos supraterapéuticos de IFX > 7 µg/mL para IL10 (rs1800872) y IL6 (rs10499563), (véase en la figura 8). El SNP con código rs1800872 (IL10) se observó que presentaba niveles mínimos en el 33% de pacientes con EC portadores del



genotipo AA, 14,3% en el genotipo CA, y solo el 2,2% para el CC. Al comparar por genotipos CC frente CA (OR:9,48;  $p=0,045$ ) y CC frente a AA (OR:20,84;  $p=0,027$ ) se asoció significativamente con los resultados. Así como, para el SNP rs10499563 (IL6) el 50% de los pacientes portadores del genotipo CC obtuvieron niveles valle supraterapéuticos comparado con el 6,9% de los portadores de CT o TT (OR:21,43;  $p=0,007$ ). Por otro lado, el polimorfismo rs3024505 en IL10 se asoció con una probabilidad de niveles valle infraterapéuticos de IFX  $<3 \mu\text{g/mL}$ , siendo el 69,6% de los pacientes portadores del genotipo CT o TT los que presentaron niveles infraterapéuticos, frente al 42,9% de pacientes con CC (OR:0,33;  $p=0,033$ )<sup>14</sup>, (véase en la Figura 8).



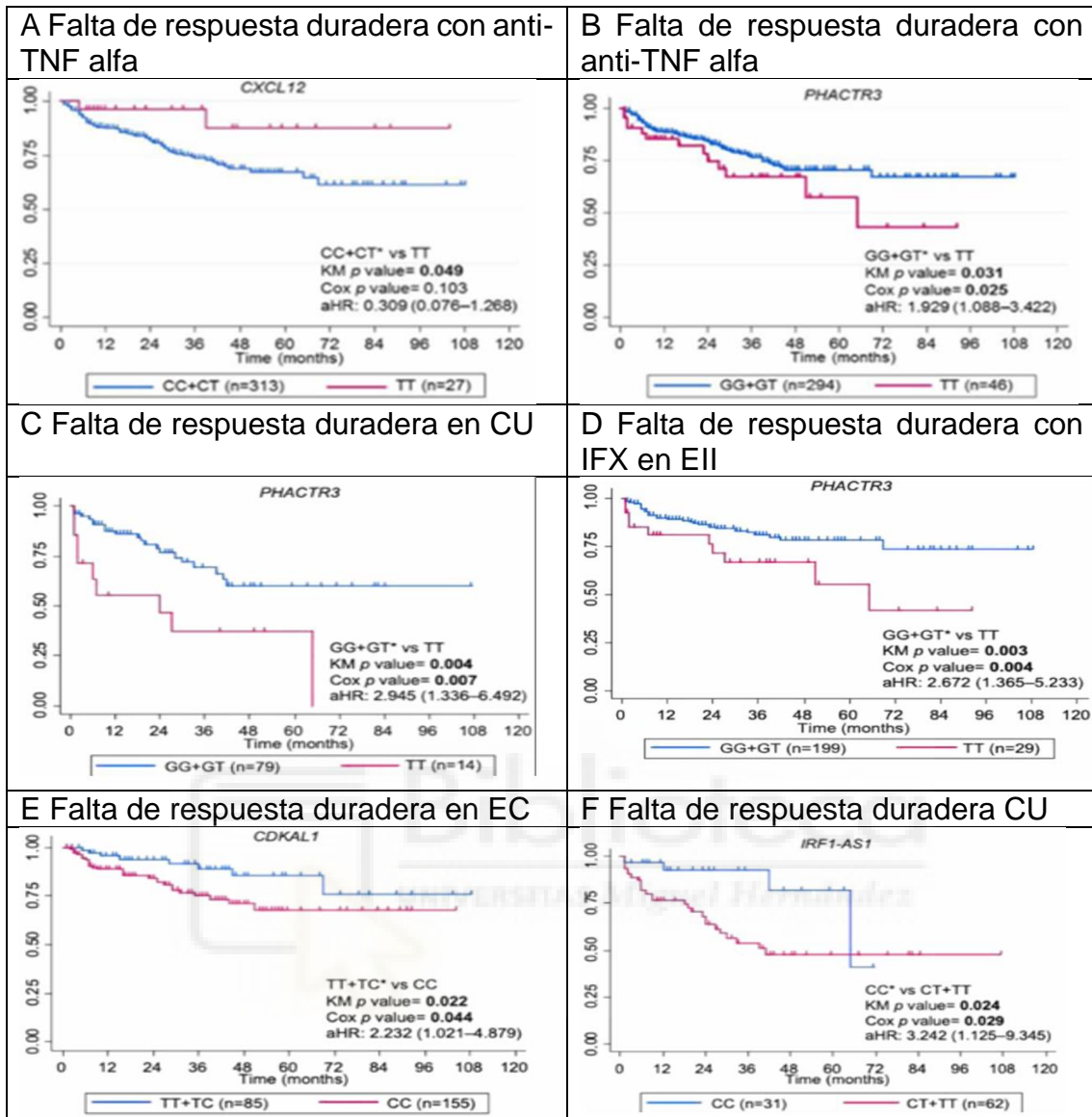
**Figura 8.** Niveles séricos de IFX relacionados con los SNP<sup>14</sup>. Eje Y referencia al % de pacientes portadores de dicho genotipo. Eje X para los genotipos de cada polimorfismo. Niveles de IFX supraterapéuticos (IFX $>7 \mu\text{g/mL}$ ) e infraterapéuticos (IFX $<3 \mu\text{g/mL}$ )<sup>14</sup>. \* Valor  $p < 0,05$ ; \*\* valor  $p < 0,01$ .

El gen **NOD2** es codificador de una proteína con dos dominios de reclutamiento de caspasa (CARD) y seis repeticiones ricas en leucina (LRR), expresada en leucocitos. Ejerce una función esencial al activar la proteína NF $\kappa$ B en la respuesta inmune a infecciones bacterianas, mediante el reconocimiento del dipéptido muramilo (MDP) de la pared celular bacteriana<sup>1,9,13</sup>. Se encontró que el SNP rs5743289 con el alelo de riesgo T presentaba 1,79 (OR) probabilidades más de asociarse significativamente con una respuesta duradera con anti-TNFalfa en CU ( $p=0,033$ )<sup>12</sup>.

El gen **CXCL12** (ligando 12 de quimiocina con motivo cxc), codifica una quimiocina que funciona como ligando del receptor acoplado a proteína G, participando en la respuesta inflamatoria<sup>13</sup>. Este gen se investigó en el estudio observacional multicéntrico longitudinal de Zapata-Cobo P<sup>17</sup> et al con 340 pacientes pediátricos tratados con IFX o ADM y con EII. El SNP rs10508884

(CXCL12) para los portadores del alelo C, se asoció significativamente con la peor respuesta a largo plazo (DR) a los fármacos ( $p=0,049$ ), aunque no se mantuvo la significancia en la regresión logística ( $p>0,05$ ), (véase en la Figura 9.A). Otro gen perteneciente a este estudio es **PHACTR3**, el cual codifica un miembro de las proteínas reguladoras de fosfatasa y actina<sup>13,17</sup>. Su SNP de código rs6100556 (PHACTR3) con alelo de riesgo T se relacionó con falta de respuesta duradera ( $p=0,031$ ), y en la regresión logística se mantuvo ( $p=0,025$ )<sup>17</sup>, (véase en la Figura 9.B). Además, dicho SNP para los portadores del genotipo TT, se asoció también con una peor respuesta a largo plazo (NDR) a fármacos anti-TNF alfa en pacientes con CU ( $p=0,004$ ) confirmándose en el análisis multivariante con características clínicas ajustado por sexo y tipo de fármaco ( $p=0,007$ ), (véase en la Figura 9.C). Asimismo, en la subdivisión por fármaco, para IFX los portadores del alelo T presentaron mayor riesgo de fracasar ( $p=0,003$ )<sup>17</sup>, (véase en la Figura 9.D).

El gen **CDKAL1**, del cual se desconoce su función, pero codifica una proteína asociada a la subunidad reguladora CDK5 tipo 1 de la familia de metiltiotransferasas<sup>13</sup>, ha sido también fruto de investigación. Siguiendo con el mismo estudio, el SNP rs6908425 (CDKAL1) fue la única variante genética asociada con la respuesta a largo plazo con fármacos anti-TNF alfa en EC, respondiendo peor aquellos portadores del alelo C de riesgo que los de los genotipos TT+TC ( $p=0,022$ )<sup>17</sup>, (véase en la Figura 9.E). Para terminar con dicho estudio, el gen **IRF1-AS1** (factor regulador del interferón 1) codifica una proteína reguladora transcripcional y supresora tumoral, activadora de genes relacionados con respuestas inmunes innatas y adquiridas<sup>27</sup>. Para el polimorfismo rs2188962 (IRF1-AS1) con alelo de riesgo C, se asoció con una peor respuesta a largo plazo (NDR) a anti-TNF alfa en pacientes con CU ( $p=0,024$ )<sup>17</sup>, (véase en la Figura 9.F).



**Figura 9.** Curva Kaplan-Meier (KM) de los genes CXCL12, PHACTR3, CDKAL1, IRFAS1<sup>17</sup>. El eje X expresa el tiempo en meses de tratamiento hasta fracasar. El eje Y representa la tasa o probabilidad de supervivencia en ese tiempo (t). Coeficiente de riesgo ajustada (aHR), Cox: Regresión logística, y los valores entre paréntesis son el intervalo de confianza al 95%.

El gen **SLCO1C1**, del cual se desconoce su relación con EII, codifica una proteína de la familia de transportadores de aniones orgánicos, el cual es un receptor transmembrana mediador de la captación de sodio de hormonas tiroideas<sup>13</sup>. En el caso del estudio transversal multicéntrico prospectivo de Laserna-Mendieta EJ<sup>18</sup> et al, analizaron a 131 pacientes con EII tratados con IFX. Encontraron un polimorfismo rs3794271 asociado ( $p=0,027$ ) con una mayor persistencia al tratamiento. Además, la tasa de fracaso para responder a IFX fue

≤30% para este SNP con un 17,7% para el genotipo CC<sup>18</sup>. El gen **CCL2** es, junto con CCL7, un grupo de codificadores de citocinas, agrupados en el cromosoma 17, que participan en procesos inflamatorios y inmunorreguladores<sup>13</sup>. El SNP de ambos genes rs3091315, se asoció con 0,63 posibilidades menos de tener respuesta duradera (DR) para portadores del alelo G ( $p=0,024$ ), mientras que otro SNP rs9319943 con el alelo C se relacionó con un mayor posibilidad de obtener respuesta duradera a anti-TNF alfa en CU ( $p=0,037$ ; OR:1,66)<sup>12</sup>.

En la Tabla 1 se resumen los principales polimorfismos en los genes estudiados durante esta sección.

**Tabla 1.** Resumen de la información relativa a los principales polimorfismos que afectan dianas relacionadas con con la inmunidad innata.

GEN	SNP	RESULTADO	REFERENCIA
FCGR3A	rs111504845	Mayor riesgo de PNR en EC	Zhang CB et al
	rs396991	Ser portador del alelo V asociado con incremento del riesgo de fracasar con IFX y ser portador de alelo F en pediátricos se asoció con respuesta en las 14,22, y 52 semanas de seguimiento con IFX en EII.	Curci D <sup>11</sup> et al
TRAF3IP2-AS1	rs3851228	Mayor riesgo de producir PNR en CU	Burke KE <sup>12</sup> et al
TLR2	rs1816702	Genotipo CC predictivo de mayor tiempo hasta el fracaso a IFX en EII.	Salvador-Martin S <sup>14</sup> et al
	rs3804099	Genotipo TT asociado a mayor respuesta duradera con IFX en EII.	
TLR2 en pacientes pediátricos	rs3804099	Niveles séricos de fármaco IFX más bajos asociados con el genotipo TT en EC	Hu W <sup>16</sup> et al
TLR4	rs5030728	Asociado con respuesta favorable en CU y EII	Bank S <sup>15</sup> et al
IL10	rs1800872	Asociado con niveles séricos valle mínimo de IFX>7µg/mL en EII	Salvador-Martin S <sup>14</sup> et al
IL6	rs10499563	Igual que para IL10	
NOD2	rs5743289	Relacionado con una respuesta duradera en CU	Burke KE <sup>12</sup> et al
PHACTR3	rs6100556	La presencia del alelo T se asocia con mayor riesgo de fracasar al tratamiento con anti-TNF alfa en EII	Zapata-Cobo P <sup>17</sup> et al
CDKAL1	rs6908425	Relacionado con respuesta a largo plazo con anti-TNF alfa en EC	
IRF1-AS1	rs2188962	Asociado a peor respuesta a largo plazo a anti-TNF alfa en CU	
SLCO1C1	rs3794271	Asociado a mayor persistencia con IFX en EII	Laserna-Mendieta EJ <sup>18</sup> et al
CCL2	rs9319943	Relacionado con mayor posibilidad de respuesta duradera a anti-TNF alfa en CU	Burke KE <sup>12</sup> et al
IL10RB	rs2284553	Asociado con falta de respuesta primaria en CU	Burke KE <sup>12</sup> et al

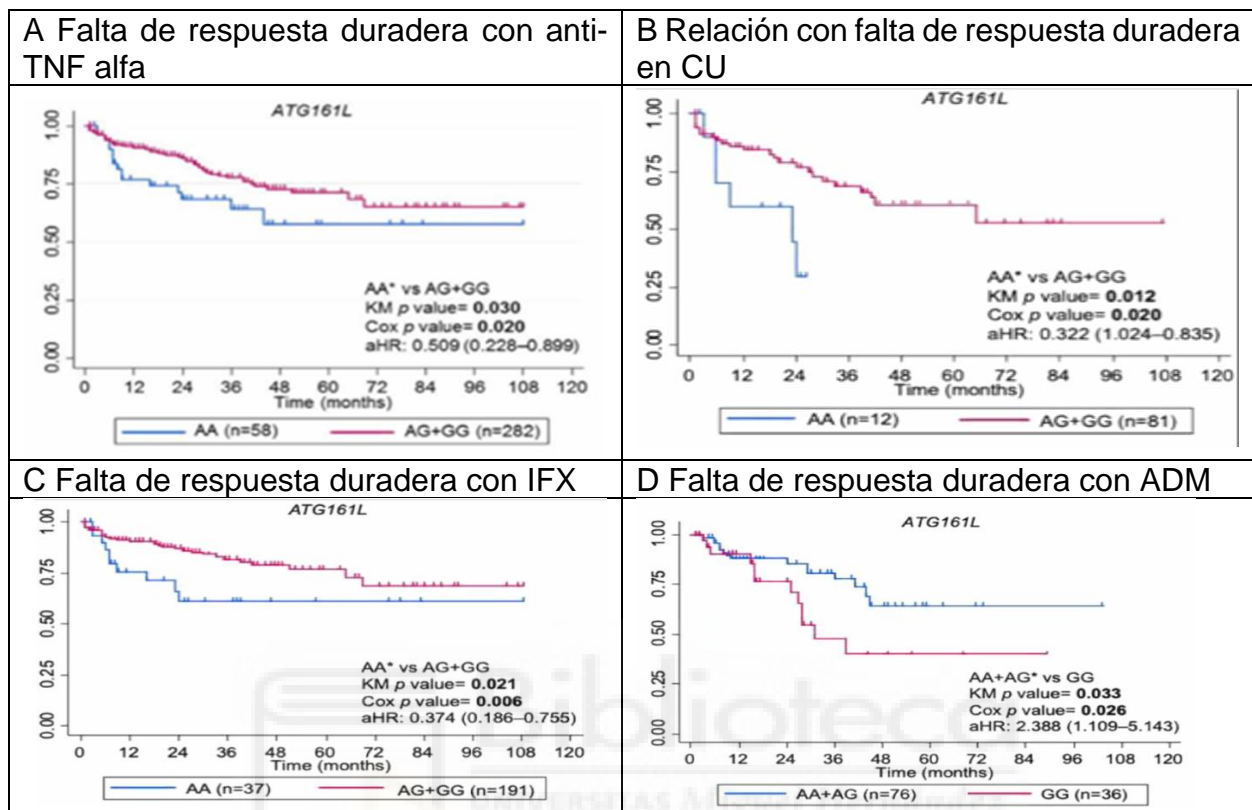
## POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE APOPTOSIS Y AUTOFAGIA

Algunos de los genes revisados relacionados con la apoptosis en esta sección son el ligando Fas, ATG16L1 o NLRP3. Para comenzar, el **ligando Fas** es una proteína transmembrana de unión al receptor FAS cuya función es estimular la apoptosis<sup>9</sup>. En el estudio de Netz U<sup>19</sup> et al se estudió este gen en una población

de 121 pacientes con EC, de los cuales 21 (17,4%) no respondieron de forma primaria a la terapia con anti-TNF y 100 (82,6%) si lo hicieron. El polimorfismo rs763110 del ligando FAS con el genotipo CC fue significativo de un 60% de pacientes no respondedores y un 31,6% de respondedores al tratamiento con anti-TNF alfa. Así como, el genotipo TC tuvo 51,6% de respondedores y un 25% no respondedores ( $p=0,042$ ). Además, al agrupar los genotipos TC+TT (40% no respondedores y 68,4% respondedores) frente a CC, se obtuvo que aquellos pacientes con homocigosis del alelo C tenían mayor probabilidad de fallar al tratamiento con anti-TNF alfa ( $p=0,016$ ; OR:3,23). Así pues, tras la regresión logística, se confirmó que el genotipo CC del rs763110 era cuatro veces más predictivo de la falta de respuesta en comparación con los genotipos agrupados del TC y TT, confirmando la significación estadística anteriormente comentada ( $p=0,009$ ; OR:4,30)<sup>19</sup>.

El gen **ATG16L1** situado en el cromosoma 2 codifica una proteína relacionada con la vía de la autofagia<sup>13</sup>. Sus polimorfismos se estudiaron en el estudio prospectivo de Nuij VJAA<sup>20</sup> et al, en donde se revisaron 570 pacientes adultos, de ellos 411 con EC (71,9%), 148 CU (26%) y 11 pacientes con EII indeterminadas (1,9%). El polimorfismo rs10210302 (en el gen ATG16L1) para aquellos portadores del alelo de riesgo T mostró una asociación significativa en EII con respecto al uso más frecuente de adalimumab (ADM), ( $p=0,004$ ; OR:2,4). Además, se mantuvo dicha correlación para EC ( $p=0,005$ ; OR:2,6)<sup>20</sup>. Por otra parte, el estudio de Zapata-Cobo P<sup>17</sup> et al con 340 pacientes pediátricos tratados con anti-TNF alfa en EII, investigó otro SNP con código rs2241880, también del gen (ATG16L1) con el alelo de riesgo A. En el estudio, se observó que existía una correlación significativa entre el SNP y la falta de respuesta duradera (NDR), ( $p=0,03$ ). Este resultado se confirmó en la regresión logística Cox univariable ( $p=0,02$ ), (véase en la Figura 10.A). El polimorfismo rs2241880 se asoció también, con una peor respuesta a largo plazo con anti-TNF alfa en CU ( $p=0,012$ ), (véase en la Figura 10.B). Esta falta de respuesta en función del tipo de fármaco, para el genotipo AA, se asoció con riesgo de fracasar a IFX ( $p=0,021$ ), (véase en Figura 10.C). Por otro lado, aquellos portadores del

genotipo GG presentaban mayor capacidad de fracaso con ADM frente al alelo A ( $p=0,033$ ), (véase en Figura 10.D)<sup>17</sup>.



**Figura 10.** Curvas Kaplan-Meier del SNP de ATG16L1<sup>17</sup>. El eje X comenta el tiempo en meses hasta el fallo al tratamiento, y el eje Y se trata de la tasa de supervivencia al tratamiento en el determinado tiempo.

Por último, en genes relacionados con esta diana, encontramos **NLRP3**, el cual forma parte del inflammasoma encargado de inducir la apoptosis. En el estudio de Bank S<sup>15</sup> et al, el polimorfismo rs4612666 (NLRP3 C>T) mostró una asociación con la falta de respuesta en CU ( $p=0,01$ ; OR:0,63), así como se relacionó con la falta de respuesta al tratamiento con cualquier anti-TNF alfa en EII ( $p=0,02$ ; OR:0,73)<sup>15</sup>.

**Tabla 2.** Resumen de SNP destacados con su respuesta principal.

GEN	SNP	RESPUESTA	REFERENCIA
ligando FAS	rs763110	Genotipo CC predictivo de la falta de respuesta con anti-TNF alfa en EC	Netz U <sup>19</sup> et al
ATG16L1	rs10210302	Presencia de alelo T asociado con un mayor uso de ADM en EII.	Nuij VJAA <sup>20</sup> et al
	rs2241880	Presencia del alelo A asociado con la falta respuesta duradera en EII, CU, y fracaso con IFX. Excepción con el uso ADM, mayor fracaso para el genotipo GG	Zapata-Cobo P <sup>17</sup> et al



## GENES RELACIONADOS CON LAS VÍAS JAK/STAT

El gen **JAK2** (Janus quinasa 2), codifica una tirosina quinasa no receptora que forma parte de la señalización y la activación de factores de crecimiento, donde inhibiendo dicha vía puede reducirse el nivel de citoquinas pro-inflamatorias<sup>1</sup>. En el estudio de Bank S<sup>15</sup> et al, se determinó que el SNP rs12343867 del gen (JAK2 T>C) con los genotipos TC+CC, estaba asociado con la respuesta favorable al tratamiento de EII con anti-TNF alfa (OR:1,24;  $p=0,04$ ). Al subdividir por tipo EII, los mismos genotipos se asociaron con la respuesta beneficiosa en EC a anti-TNF alfa (OR:1,35;  $p=0,03$ )<sup>15</sup>.

El gen **IL23R**, codifica una subunidad del receptor interleucina 23, y se une con la molécula receptora de IL12R beta 1 necesaria para la señalización de IL23, además, se asocia con la quinasa JAK2<sup>13</sup>. En el caso del estudio de Laserna-Mendieta EJ<sup>18</sup> et al, el genotipo TT del rs10489629 (IL23R) fue el que se asoció con mayor persistencia al tratamiento con IFX en comparación con los portadores de CC o CT ( $p=0,03$ )<sup>18</sup>.

El gen **SOCS1** se trata de un supresor de la señalización de citocinas 1, que pertenece a la familia de inhibidores de STAT, participando como regulador de señalización de citocinas<sup>12,13</sup>. En el estudio de Burke KE<sup>12</sup> et al, el SNP rs529866 con alelo de riesgo T se asoció con 2,18 probabilidades (OR) de mayor riesgo de respuesta duradera (DR) con anti-TNF alfa en CU ( $p=0,001$ )<sup>12</sup>.

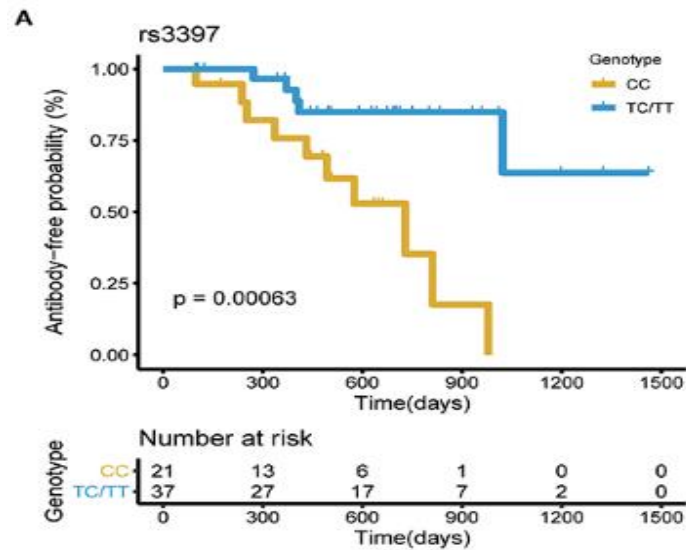
## POLIMORFISMOS DE LOS GENES TNF- $\alpha$ Y TNFR1/2

La función principal del gen TNF, el cual está localizado en el cromosoma 6, es codificar una citocina proinflamatoria de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, promoviendo respuestas inmunes y procesos relacionados con la inflamación, proliferación, apoptosis, coagulación y diferenciación<sup>4,13</sup>. Una de las variantes del gen, **TNF-857** localizada en la región promotora del gen TNF, está involucrada en la actividad transcripcional del gen TNF- $\alpha$ <sup>9</sup>. Según el estudio prospectivo de Matsuoka K<sup>21</sup> et al (n=121) con EC, evaluados en la terapia de mantenimiento a largo plazo con IFX, tuvieron remisión 71 pacientes y no remisión los otros 50. El SNP rs1799724 (TNF- $\alpha$  -857C>T) se asoció de forma

significativa con la respuesta a IFX en EC ( $p=0,04$ ; OR:0,33). Se observó que para pacientes portadores del alelo C en homocigosis 50 (70,4%) obtenían remisión a EC, mientras que, 31 pacientes (62%) no la presentaron. Por otro lado, los genotipos de pacientes agrupados CT + TT tuvieron 21 (29,6%) con remisión a EC y 19 (38%) no la obtuvieron. Además, para el estudio de Netz U<sup>19</sup> et al, otra variante **TNF-308** con el SNP rs1800629 fue analizada. El estudio demostró que los portadores de los genotipos agrupados AA+GA fueron predictivos de falta de respuesta a anti-TNF alfa en EC de forma significativa, al contrario que para los portadores del genotipo GG ( $p=0,049$ ; OR=2,88)<sup>19</sup>.

Por otro lado, dentro de la superfamilia de receptores del TNF, encontramos el receptor TNFR1 ubicado en el cromosoma 12, al cual se une TNF- $\alpha$  para desencadenar los procesos inflamatorios o regulatorios. Este receptor codifica el miembro 1A de la superfamilia (TNFRSF1A) y el miembro 1B de la superfamilia (TNFRSF1B)<sup>13</sup>. En el estudio de Bank S<sup>15</sup> et al, el SNP con código rs4149570 perteneciente al gen **TNFRSF1A -609** G>T, y con el genotipo de la variante alélica G homocigota, se asoció con la respuesta efectiva a la terapia en EC ( $p=0,04$ ; OR:1,92)<sup>15</sup>. Por otro lado, para el SNP rs10616624 (**TNFRSF1B**) los portadores de los genotipos AA y GA se asociaron significativamente con una predicción más alta de respuesta duradera (DR) frente a los de GG (HR:0,041;  $p=0,030$ )<sup>14</sup>. Esta variante (TNFRSF1B) también se estudió en otro ensayo observacional retrospectivo de un solo centro de Hu W<sup>16</sup> et al con una población de estudio de 62 pacientes pediátricos con EC y terapia de IFX. Se determinó, otro polimorfismo rs3397 del gen (TNFRSF1B) asociado estadísticamente con el momento de producción de anticuerpos contra infliximab (ADA-IFX), siendo la homocigosis del alelo C la más predictiva de aparición temprana de ADA-IFX ( $p<0,001$ ). Frente a los genotipos TC o TT que presentaron un 50% de probabilidades más de permanecer libres de ADA-IFX, 3 años después del inicio con la terapia, (véase en Figura 11.A). Además, se determinó al genotipo CC como factor de riesgo significativo de la producción de ADA-IFX<sup>16</sup>.





**Figura 11.A.** Curva Kaplan Meier para el SNP<sup>16</sup>. Eje Y referente a la probabilidad de no presentar anticuerpos antifármaco, y eje X tiempo hasta la producción de anticuerpos (ADA) en días.

Por último, otro gen que también pertenece a la superfamilia de TNF, en este caso conocido como **TNFSF15** o **TL1A**. Codifica una proteína (citocina) que pertenece a la familia de ligandos del TNF, siendo expresada en células endoteliales, inducible por el TNF alfa y la IL-1, que puede activar vías de quinasas como NF-kappaB<sup>13</sup>. Un polimorfismo (rs6478109) ubicado en el gen TL1A de la región (**TL1A-358** C/T) presentó asociación con resultados terapéuticos a largo plazo con IFX y ADM, según se expone en el estudio retrospectivo de un solo centro de Endo K<sup>22</sup> et al (n=119) con EC. En este estudio se vio que la frecuencia del alelo C de riesgo en EC fue un 75,2%, siendo la distribución por pacientes, para portadores de homocigosis en CC (n=69) del 58%, seguidos de CT (n=41) con el 34,5% y para el alelo de menor riesgo/protector T en homocigosis (n=9) con el 7,5%<sup>22</sup>.

Se observó que existía una asociación significativamente menor con la tasa de supervivencia libre de cirugía acumulada (punto final: resección intestinal quirúrgica) para aquellos pacientes con el genotipo CC, frente a la combinación de CT+TT ( $p=0,0466$ ). Lo que se traduce en un impacto positivo en los resultados a largo plazo con la terapia anti-TNF alfa. Tras el análisis multivariado con los factores clínicos del estudio y esta variante genética TL1A-358 (rs6478109) con el genotipo CC, se identificó al genotipo como un factor de riesgo independiente

para predecir la supervivencia libre de cirugía durante la terapia con anti-TNF alfa en pacientes con EC (razón de riesgo HR:4,67;  $p=0,025$ )<sup>22</sup>.

En la Tabla 3 se muestra de manera resumida los principales polimorfismos estudiados en esta sección.

**Tabla 3.** Selección de los 3 polimorfismos con mejores resultados o asociaciones relacionadas con genes de TNF o TNFR1/2.

GEN	SNP	RESPUESTA	REFERENCIA
TNF-308	rs1800629	Presencia de alelo A predictivo de falta de respuesta en EC	Netz U <sup>19</sup> et al
TNFRSF1A -609	rs4149570	Respuesta efectiva a la terapia en EC	Bank S <sup>15</sup> et al
TL1A-358	rs6478109	Genotipo CC asociado como factor de riesgo de predecir la supervivencia libre de cirugía con la terapia anti-TNF alfa en EC	Endo K <sup>22</sup> et al

## OTRAS CITOQUINAS O CITOCINAS

El gen **NFKBIA**, codifica un miembro de la familia de inhibidores del factor de transcripción NF-kappa-B involucrado en la activación de citoquinas pro-inflamatorias<sup>13,15</sup>. En el estudio Bank S<sup>15</sup> et al, los pacientes portadores de los genotipos GA o AA del rs696 (NFKBIA 2758) se asociaron con una respuesta favorable en CU (OR:1,45;  $p=0,02$ ). Así como, sin subdividir por tipo EII, se asociaron los mismos genotipos con respuesta favorable a anti-TNF alfa en EII (OR:1,25;  $p=0,04$ )<sup>15</sup>.

Por otro lado, en el estudio retrospectivo de Zhang CB<sup>10</sup> et al (n=206) con EC tratados con IFX se estudió el gen **NFKB1**. Este gen se trata de una subunidad 1 del factor nuclear kappa B, el cual es un regulador de la transcripción, que cuando se activa de forma inapropiada se asocia a enfermedades inflamatorias<sup>13</sup>. El SNP rs7674004 se asoció con una falta de respuesta primaria (PNR) a fármacos anti-TNF alfa en EC ( $p=0,039$ ; OR:0,47)<sup>10</sup>.

El gen **IL1RN**, codifica una proteína que actúa como antagonista del receptor de interleucina 1, inhibiendo las actividades y modulando la respuestas inmunitarias e inflamatorias relacionadas con la interleucina 1, particularmente en la fase aguda<sup>13,15</sup>. En el estudio de Bank S<sup>15</sup> et al, el SNP rs4251961 con los genotipos TC+CC, se relacionó con la falta de respuesta a anti-TNF alfa en EII ( $p=0,049$ ; OR:0,81)<sup>15</sup>. Así como, en el estudio de Zhang CB<sup>10</sup> et al, en donde se determinó

otro SNP rs396201 (IL1RN) asociado también, a una falta de respuesta primaria (PNR) con anti-TNF alfa en EC ( $p=0,035$ ; OR:2,18)<sup>10</sup>.

El gen **IL18**, codifica la interleucina 18, conocida como una citocina proinflamatoria que participa en respuesta inmunes<sup>15</sup>. El SNP rs1946518 (IL18 -607 C>A) se asoció con la respuesta favorable a anti-TNF alfa en EII ( $p=0,04$ ; OR:1,24) al comparar genotipos CA o CC frente a AA. Además, para otro SNP rs187238 del mismo gen pero en distinta región (IL18 -137 G>C), también se asoció con la respuesta beneficiosa a la EC al comparar genotipos GC+CC frente a GG ( $p=0,047$ ; OR:1,35)<sup>15</sup>.

En la tabla 4 se resumen los principales resultados de esta sección.

**Tabla 4.** Resumen de principales polimorfismos de genes relacionados con citoquinas.

GEN	SNP	RESPUESTA	REFERENCIA
NFKBIA 2758	rs696	Asociado a respuesta favorable en EII y CU	Bank S <sup>15</sup> et al
IL1RN	rs396201	Asociado a falta de respuesta primaria en EC	Zhang CB <sup>10</sup> et al
IL18 -607	rs1946518	Respuesta favorable a anti-TNF alfa en EII	Bank S <sup>15</sup> et al
IL18 -137	rs187238	Respuesta beneficiosa en EC	

## OTRO GENES

Primeramente, encontramos el gen **PTPN2** (proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 2), el cual codifica una proteína miembro de la familia de la tirosina fosfatasa (PTP). Las PTP son moléculas de señalización encargadas de regular procesos celulares como el crecimiento celular, la diferenciación o la transformación oncogénica<sup>12,13</sup>. Además, dicho gen se ha asociado con el agente biológico anti-IL12 y IL-23, conocido como Ustekinumab, el cual está basado en un anticuerpo monoclonal IgGk anti-interleucina humano utilizado en terapias de EII<sup>23</sup>. Según el estudio observacional retrospectivo monocéntrico no controlado de Hoffman P<sup>23</sup> et al, con 379 pacientes de estudio tratados con anti-TNF alfa en EC. El SNP con código rs7234029 (PTPN2) y alelo de riesgo G, presentó una distribución por genotipo de 258 pacientes con genotipo AA, AG (104) y GG (11). Además, se asoció con el fracaso a largo plazo en la terapia con Ustekinumab ( $p=0,005$ )<sup>23</sup>.

Por otro lado, otro gen de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (PTP), el gen **PTPN22** (proteína tirosina fosfatasa, no receptora tipo 22), codifica una fosfatasa intracelular específica de linfocitos que puede estar involucrada en la regulación de la vía de señalización del receptor de células T<sup>13</sup>. En lo que respecta a SNPs determinados con dicho gen, un estudio determinó que rs6679677 con alelo de riesgo A (PTPN22), estaba asociado con un mayor riesgo de PNR en CU ( $p=0,041$ ; OR:2,26)<sup>12</sup>.

Otro gen revisado es **HLA** conocido como el antígeno leucocitario humano y ubicado cerca del cromosoma 6, que codifica proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad II esenciales en sistema inmunitario<sup>24</sup>. Referente a este gen, el único estudio revisado procede de una de las cohortes del estudio observacional longitudinal de Salvador-Martín S<sup>24</sup> et al, el cual incluyó a 340 pacientes pediátricos con EII tratados con cualquier anti-TNF alfa. Los SNP analizados fueron rs2395185 y rs2097432. En el caso del SNP rs2097432, los portadores del alelo C (TC+CC, n=152) presentaron mayor riesgo de fallar al tratamiento durante los 9 años de monitoreo frente a los portadores del genotipo TT con 188 pacientes ( $p=0,019$ ; HR:1,770). Aun así, el seguimiento de 3 años no mostró asociación, aunque, sí se obtuvo al aplicar la regresión multivariante con características clínicas y genéticas de los pacientes ( $p=0,044$ ; HR:1,693). Asimismo, el tiempo hasta el fallo a la terapia con anti-TNF fue más pequeño para los portadores del alelo C que para los que no (9,13 frente a 13,7 meses).<sup>24</sup> Con la subdivisión por tipo de EII, únicamente mostró dicho SNP asociación significativa con la respuesta a largo plazo en pacientes con EC ( $p=0,03$ ; HR:2,068). Siendo 130 pacientes genotipo TT y 110 pacientes TC+CC<sup>24</sup>.

Por otro lado, para el polimorfismo rs2395185, el alelo G mostró una asociación con el riesgo aumentado a fracasar en la terapia a largo plazo, mientras que el alelo T presentaba un riesgo reducido tras 9 años de monitoreo ( $p=0,039$ ; HR:0,599, 95%CI=0,360-0,975). Incluso se confirmó tras 3 años de monitoreo en el análisis univariable ( $p=0,044$ ), pero en el multivariable se descartó como no significativo ( $p=0,061$ ). Además, el tiempo hasta el fallo incrementó para los portadores del alelo T (16 meses frente a 9,16 meses). En el caso de la subdivisión por tipo de EII o tipo de fármaco, al contrario que para el otro SNP,

no hubo ninguna asociación posible ( $p > 0,1$ ). También, en este mismo estudio se agruparon grupos de riesgo por haplotipo, siendo el mayor riesgo el que combinaba genotipo GG (rs2395185) y los genotipos CC o CT (rs2097432), riesgo medio aquellos que eran (CC/CT + TT/GT o TT + GG) y riesgo bajo los (TT + TT/GT). Tras el análisis se determinó que para una duración de 120 meses existía una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de fallar al comparar el grupo de bajo riesgo con los grupos combinados de medio y alto riesgo ( $p = 0,013$ ; HR:2,079). Además, analizando por separado los grupos de riesgo, las tasas de fracaso se mantuvieron más bajas para el grupo de riesgo bajo que para el medio o alto ( $p = 0,006$ ; HR:2,409).<sup>24</sup>

Por último, a diferencia de anteriores estudios comentados, aquí aplicaron una comparación entre adultos y pacientes pediátricos diagnosticados con EC y tratados con IFX. Se observó que el SNP rs2097432 no tuvo asociación significativa con el fracaso al tratamiento con IFX en adultos, ni para el seguimiento durante 9 años, ni para el de 3 años ( $p > 0,05$ ). Pero por otro lado, rs2395185 sí tuvo asociación significativa para adultos con EC, en lo que respecta al fracaso de la terapia con IFX, tras 9 años de seguimiento ( $p = 0,02$ ; HR:0,523) y en el caso de 3 años ( $p = 0,045$ ; HR:0,45, 95%CI=0,206-0,982)<sup>24</sup>.

Tras detallar información sobre aquellos genes de los que se conoce cierta información sobre su función y redactar todas las posibles asociaciones determinadas en los estudios revisados, encontramos aquellos genes de los que se desconoce bien el funcionamiento en relación con las EII. En el estudio de cohortes prospectivo de Burke KE<sup>12</sup> et al con una población de 231 pacientes con CU, se determinaron una serie de SNPs asociados con menor riesgo de respuesta duradera (DR) a fármacos anti-TNF alfa ( $p < 0,05$ ; OR < 1): rs670523-A (UBQLN4, RIT1, MSTO1), rs6716753-C (SP140), rs4692386-T (RBP-J), rs1077773-G (AHR), rs921720-A (TRIB1). El SNP rs2790216-A (CISD1, IPMK) con OR:1,56 y  $p = 0,048$  y el rs907611-A (TNNI2, LSP1) con OR:1,54 y  $p = 0,039$ , se asociaron con mayor riesgo de DR<sup>12</sup>. Por otra parte, en el estudio de Zhang CB<sup>10</sup> et al (n=206) donde se evaluaron 111 SNP, únicamente obtuvieron relación significativa ( $p < 0,05$ ) con la falta de respuesta primaria (PNR) a fármacos anti-TNF alfa en EC, los SNP: rs61740234 (C1orf106), rs61886887 (CCDC88B),

rs2241046 (IL17RA), rs357291 (OSMR), rs2269330 (TRIM21) y rs9378763 (RIPK1)<sup>10</sup>.

Por el último, en el estudio cohortes revisado de Jung ES<sup>25</sup> et al (n=135) con EII tratados con IFX o ADM, emplearon para el estudio de asociación 3 SNPs: rs34069439(MSGN1), rs2228273 y rs34099160 (ZNF133). **ZNF133** se trata de un gen codificador de una proteína de dedo de zinc 133 que participa en la regulación negativa de la transcripción por ARN polimerasa II<sup>13</sup>. Los dos SNP ubicados en **ZNF133** se asociaron de forma significativa con PNR (ambos con valor  $p=0,0421$ ), incluso, tras la exclusión del SNP rs34099160 por tener fuerte correlación con el polimorfismo rs2228273 (ZNF133), y la combinación del SNP rs2228273 con factores clínicos en un análisis multivariable se mantuvo dicha asociación con PNR, pero con un valor p muy bajo de significancia estadística ( $p= 2,10 \times 10^{-5}$ ; OR:11,937)<sup>25</sup>.

En la tabla 5 se resumen los principales genes del apartado.

**Tabla 5.** Mejores asociaciones entre polimorfismos con sus genes y respuestas clínicas en EII.

GEN	SNP	RESPUESTA	REFERENCIA
HLA	rs2097432	Portadores pediátricos de alelo C asociados con mayor riesgo de fracasar en la terapia con anti-TNF alfa en EII y EC	Salvador-Martín S <sup>24</sup> et al
	rs2395185	Portadores pediátricos del alelo G se asocian con un riesgo aumentado de fracasar a la terapia en EII.	
PTPN22	rs6679677	Asociado con mayor riesgo de falta de respuesta primaria en CU	Burke KE <sup>12</sup> et al
PTPN2	rs7234029	Alelo G asociado al fracaso con Ustekinumab	Hoffman P <sup>23</sup> et al

## DISCUSIÓN

El tratamiento biológico anti-TNF utilizado en EII suele tratarse de una terapia muy costosa y que no está exenta de reacciones adversas, de ahí la importancia de determinar el fármaco correcto a utilizar. Además, al igual que las EII, la terapia anti-TNF es multifactorial donde los parámetros clínicos, bioquímicos y genéticos pueden desempeñar un papel crucial, así como, la posibilidad de producir ADA. Del total de genes revisados, se exponen aquellos con asociación significativa y con mecanismos biológicos conocidos en EII.

Atendiendo a nivel de defectos inmunes relacionados con la respuesta innata, encontramos genes como FCGR3A el cual es un receptor de células innatas con afinidad por IgG que interviene en la eliminación del complejo antígeno-anticuerpo<sup>26</sup>, de ahí que un SNP que reduzca dicha afinidad permitiría que hubiese mayor fármaco circulante. Por eso el rs396991 con alelo F en pacientes pediátricos (FCGR3-V158F) se asoció con la respuesta primaria a las 14, 22 y a las 52 semanas con IFX. Además, el mismo SNP, pero en adultos solo mostró relación con el riesgo aumentado de producir ADA, así como, rs111504845 en adultos se asoció con PNR. En el caso de estos 3 genes (SOCS1, CCL2, NOD2) se observó que sus polimorfismos (rs529866 con alelo T, rs9319943-C, rs5743289-T) estaban asociados con la respuesta duradera en CU. Siendo SOCS1 un supresor de la señalización de citocinas 1 componente de vía IL-12, mutaciones posiblemente disminuyan dicha supresión. CCL2 una quimiocina de la vía IL-23 encargada de reducir la migración de células T y reducir niveles de TNF- $\alpha$ <sup>12</sup>. Sabiendo esto, la presencia del polimorfismo para estos genes sería indicativo de que mantienen su mecanismo regulatorio de la inflamación, a diferencia de NOD2, expresado en células de Paneth, que codifica un receptor de reconocimiento de patrones, induciendo la activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y desencadenando la transcripción de moléculas proinflamatorias, de ahí que polimorfismos puedan producir una defensa antimicrobiana defectuosa<sup>27</sup>.

Por otra parte, el gen IL18-137 con SNP rs187238 y genotipo GG se asoció con la respuesta en EC y el otro SNP (rs1946518 de IL18-607 con genotipos CC o CA) tuvo respuesta favorable en EII. Teniendo en cuenta que IL-18 es una citocina proinflamatoria, una expresión reducida se puede traducir en una disminución del efecto producido. En el caso del gen Jak2, el cual es una quinasa que interviene en la expresión de células proinflamatorias<sup>15</sup>. El SNP rs12343867 (Jak2) con genotipos TC o CC se asoció con respuesta en EC y EII, pero para el otro SNP rs2228273 se asoció con PNR a IFX. El que haya respuesta puede que se deba a que la mutación reduzca la expresión de células proinflamatorias.

Los genes TLR2 y TLR4 se desconoce bien como reconocen patógenos, pero ambos parecen estar implicados en la regulación de la activación de la vía



inflamatoria NF- $\kappa$ B. En el caso de los polimorfismos de TLR2, rs11938228 con genotipo CC se relacionó con falta de respuesta en CU, rs1816702 con genotipo CC presentó mayor tiempo hasta el fracaso a IFX y rs3804099 con genotipo TT mantuvo la respuesta a anti-TNF durante 10 años frente al genotipo CC. Quizás la presencia de uno de los polimorfismos modifique la regulación de la vía NF- $\kappa$ B, reduciendo la inflamación, y permitiendo que el fármaco actúe. Además, para el estudio de Hu W<sup>16</sup> et al con pacientes pediátricos, el SNP rs3804099, para los portadores de los genotipos TC+CC expresaron niveles mayores de TLI y TNF- $\alpha$  sérico en la semana 14. El incremento temprano de TNF- $\alpha$  soluble durante la terapia con IFX se traduciría en un mejor resultado clínico duradero<sup>16</sup>.

Por otro lado, los SNPs de TLR4, el rs1554973 con genotipos CC o TC se asoció con la falta de respuesta a CU y EII, mientras que rs5030728 con GG tuvo respuesta beneficiosa en CU y EII. Con lo que respecta a la vía NF- $\kappa$ B, los SNPs del gen NF- $\kappa$ BIA, el cual I $\kappa$ B $\alpha$  actúa como inhibidor del factor de transcripción NF $\kappa$ B activando numerosas citocinas proinflamatorias<sup>15</sup>, el polimorfismo rs696 (GG+GA) se vinculó con una respuesta favorable en CU y EII, mientras que s61886887 (GG+AA) se asoció con PNR. Para la interleucina 10 (IL-10) interactúa con receptores de citocinas tipo II, implicada en efectos antiinflamatorios, demostrándose que modula tanto la inmunidad innata como adquirida<sup>27</sup>. El polimorfismo rs1800872 (IL-10) mostró niveles séricos mínimos supraterapéuticos de IFX, a diferencia de rs3024505 que tuvo mayor probabilidad de niveles infraterapéuticos. Además, la IL6 (rs10499563) relacionada con la respuesta innata también, tuvo niveles séricos mínimos supraterapéuticos de IFX. Además, IL23R codifica un receptor de citocina tipo 1 para la interleucina-23 expresada en varias células inmunes, e importante para mantener la inmunidad dependiente de células T, además, altos niveles se determinaron en pacientes con EC y CU<sup>27</sup>. Su polimorfismo rs10489629 con genotipo TT mostró mayor persistencia con IFX en EII, en comparación con los portadores de CC o CT.

Por último, genes relacionados con células innatas en adultos, encontramos SLCO1C1 codificador del receptor transmembrana de sodio involucrado en el transporte activo de diferentes moléculas como fármacos, los portadores del



rs3794271 con alelo menor C en homocigosis mostraron un efecto protector de mayor persistencia a largo plazo a IFX<sup>18</sup>. Su SNP rs10929587 con genotipo TT también se asoció con persistencia a largo plazo a IFX.

Además, para genes identificados en pacientes pediátricos, otra variante genética de CXCL12 con el polimorfismo rs10508884 con alelo C de riesgo fue asociado significativamente con la falta de respuesta duradera en EII, siendo el gen una quimiocina de expresión del sistema inmune con receptores (CXCR4 y CXCR7), que se sobreexpresa en la mucosa intestinal inflamada<sup>28</sup>. Posiblemente el SNP o mutación mantenga dicha sobreexpresión.

Otro gen, el PHACTR3 con rs6100556 alelo de riesgo T se relacionó con una peor respuesta a largo plazo en CU y un mayor riesgo de fracasar en específico con IFX. Distinto fue para el gen CDKAL1 del cual se desconoce su función, pero relacionado con EC, y que su SNP (rs6908425-C) se vinculó con respuesta duradera en EC. También otro gen de inmunidad innata de pediátricos es IRF1-AS1, ARN no codificante involucrado en otra enfermedad espondilitis anquilosante, pero de susceptibilidad a EC<sup>17</sup>. Su SNP rs2188962 para los portadores del alelo de riesgo C respondieron peor a largo plazo con anti-TNF en CU.

Por otro lado, atendiendo al papel fundamental que desarrolla la autofagia en la regulación de la interacción entre microbiota intestinal y las inmunidades innata/adquirida, en la defensa frente a patógenos intestinales<sup>27</sup>. Encontramos genes como el ligando Fas, el cual no se ha relacionado de forma directa con los fármacos anti-TNF, pero sobre el cual podrían existir mecanismos indirectos, ya que ser portadores de rs763110 con genotipo CC fue predictivo de fallar al tratamiento en EC. Además, otro gen como NLRP3 involucrado en el complejo inflamasoma, que puede estimular la apoptosis, su SNP rs4612666 con genotipos CT+TT se asoció con mayor riesgo a fallar a la terapia en CU y a cualquier anti-TNF, posiblemente debido a una expresión reducida del gen. En el caso, del gen más conocido de dicha diana, es el ATG16L1, que participa en la vía del autofagosoma en la inmunidad innata, regulando la respuesta inflamatoria<sup>17,20</sup>. En adultos, su variante SNP rs10210302 mostró una asociación

para aquellos portadores de ser más propensos a usar ADM en vez de IFX en EII, pero sin asociación directa ni con el alelo T de riesgo ni con la respuesta a IFX. Además, pacientes pediátricos con otro polimorfismo rs2241880 (ATG16L1) con alelo de riesgo A en homocigosis se relacionó con la falta de respuesta duradera en EII, CU e incluso con respuesta a IFX, pero el mayor riesgo de fracaso a ADM se dio para aquellos de genotipo GG en vez de AA.

En lo que respecta, a genes que intervienen en la farmacogenética de fármacos de anti-IL12 y anti-IL23 como Ustekinumab, en esta revisión analizamos 2 SNPs del gen PTPN, el primero de Burke KE<sup>12</sup> et al donde rs6679677-A (PTPN22) se asoció con un probabilidad de 2,26 veces mayor de riesgo de falta de respuesta primaria en CU con cualquier anti-TNF, al contrario que para el estudio de Hoffman P et al donde rs7234029 (PTPN2) con el alelo de riesgo G se relacionó directamente con la falta de respuesta a largo plazo en Ustekinumab. Teniendo en cuenta que el gen PTPN2 es una proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 2, asociado a la autofagia iniciada por células de Paneth y linfoides. Polimorfismos en dicha región, pueden resultar en un formación inadecuada de autofagosomas y eliminación bacteriana deteriorada, detectándose niveles altos de IL17, IL22 e INF- $\gamma$  en portadores de variantes de este gen<sup>27</sup>.

Para los polimorfismos a nivel de promotor en el gen TNF- $\alpha$ , a menudo asociados con una mayor secreción de citocinas, los resultados parecen indicar que podrían ser una explicación plausible para la ineficiencia del tratamiento anti-TNF<sup>4</sup>. Para el polimorfismo rs1800629 (TNF-308) fue predictivo de la falta de respuesta primaria a anti-TNF para los genotipos AA+GA, posiblemente esto sucede porque el SNP modifica la regulación de la síntesis de TNF- $\alpha$ , el alelo A menor es un robusto activador transcripcional de TNF $\alpha$ <sup>19</sup>. Además, también tenemos los SNP de la familia de TNFR, TNF- $\alpha$  presenta la capacidad de unión al receptor TNF de la superfamilia A (TNFRSF1A) y al de TNF de la superfamilia 1B (TNFRSF1B). Los TNFR pueden interactuar con proteínas intracelulares para guiar la señalización, dando lugar a la activación de factores de transcripción como el factor nuclear NF- $\kappa$ B que incrementan la expresión de citocinas proinflamatorias<sup>29</sup>.

Para el polimorfismo rs4149570 (TNFRSF1A-609) con genotipo GG se asoció con la respuesta al tratamiento en EC, así como para otro SNP rs1061624 (TNFRSF1B) con el mismo genotipo GG se asoció con la respuesta a largo plazo a IFX. Pero otro polimorfismo de pacientes pediátricos con genotipo CC rs3397 (TNFRSF1B) se relacionó como un factor de riesgo significativo de producción de ADA contra IFX. En cuanto al gen TL1A -358 (que pertenece a la superfamilia TNFSF15) con el polimorfismo rs6478109 presentó asociación con los resultados terapéuticos a largo plazo con IFX y ADM en EC. Siendo el alelo protector T (CT+TT) el que aseguraba una tasa de supervivencia libre de cirugía acumulada, aportando información sobre un posible alelo protector o de riesgo de predecir la posibilidad de que el paciente no tenga que recurrir a una resección intestinal, además, se observó que para el genotipo CC era menor la supervivencia, por tanto, un factor de riesgo para predecir la supervivencia libre de cirugía, en caso de fallo al tratamiento.

Según especifica Endo K<sup>22</sup> et al a partir de estudios anteriores, se confirma que hay expresión aumentada de TL1A en las células T del intestino inflamado de pacientes con EC, y que a partir de modelos murinos de sobreexpresión de este gen en células linfoides, esto se traduce en una fibrosis intestinal mejorada<sup>22</sup>. Con estos hallazgos previos y la determinación de los resultados del propio estudio, se puede desentrañar que el gen TL1A forma parte fundamental en la promoción de la inflamación de la mucosa y en la propia fibroestenosis en EC. De ahí, que la presencia alelo protector permita una mejor respuesta al tratamiento. Además, en el último estudio revisado, se determinaron dos SNP relacionados con el fracaso a la terapia en pediátricos del antígeno leucocitario humano (HLA) que codifica proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad esenciales en sistema inmune, variantes de ADN en genes HLA se han asociado con la respuesta a los agentes anti-TNF en otras enfermedades inflamatorias, como la psoriasis<sup>30</sup>. Los portadores del alelo C de rs2097432 con genotipos CC o CT presentaron mayor riesgo de fallar al tratamiento a largo plazo durante 9 y 3 años de seguimiento en EII, y en EC. Para el otro polimorfismo rs2395185 con alelo G de riesgo o genotipo GG se asoció con un mayor riesgo de fracasar a la terapia a largo plazo, mientras que los de alelo T tenían un riesgo reducido de

fracasar tras 9 años de monitorización. Así como, se determinó que rs2395185 en adultos presentaba asociación significativa a fracasar en la terapia con IFX en EC, tanto para 3 o 9 años de seguimiento, al contrario que para pediátricos que no tuvieron asociación significativa con EC para fracasar a largo plazo.

Otro punto serían las limitaciones de esta revisión, en la cual no se tuvieron en cuenta factores asociados al paciente como la nutrición, el consumo de tabaco, el estilo de vida, la utilización de otros fármacos con susceptibilidad genética como los inmunosupresores concomitantes, así como, tampoco se ha tenido en cuenta la penetrancia de los polimorfismos o la frecuencia exacta en la que aparecen en los diferentes pacientes. Se estableció un grupo de población amplio, y como se describe para un estudio en concreto, al comparar un mismo polimorfismo entre adultos y pediátricos los resultados asociación estadística pueden distar bastante de lo esperado. Además, no se tomó en cuenta la diferenciación por raza, aunque en un estudio se comentará, que al separar afroamericanos de caucásicos se obtuvo significación para el SNP. También, el conjunto de estudios incluidos fue muy heterogéneo para determinadas características como la raza, el anti-TNF utilizado o no especificado y el tipo EII, por tanto, aquí se puede atribuir un posible sesgo selección. Incluso, no se puede descartar que por los tamaños muestrales bajos en muchos de los estudios o el bajo poder estadístico de algunas asociaciones encontradas realmente sean posibles. Sin embargo, esta revisión ofrece un repaso por la literatura, identificando determinados polimorfismos que pueden emplearse como biomarcadores en un inicio de la eficacia de los fármacos biológicos anti-TNF alfa para las EII, lo que aporta un poco más a la visión de la farmacogenética de los tratamientos complejos en la actual EII.

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión, desde el punto de vista clínico, la determinación de los posibles biomarcadores a nivel de la farmacogenética relacionada con el tratamiento biológico con anti-TNF alfa en EII. Es la vía más adecuada para la terapia dirigida y personalizada que permita mejorar la calidad de vida del paciente, conseguir tratamientos más eficaces y reducir efectos adversos posibles. Además, la

determinación de algunos genes con sus polimorfismos relacionados de forma directa o indirecta con la terapia de fármacos biológicos permitiría predecir si la terapia va a tener la respuesta clínica esperada. Los genes más relevantes en este sentido serían: FCGR3A, TLR2, IL10, IL6, NOD2, ligando Fas, ATG16L1, JAK2, TNF-308, TNFRSF1A-609, TL1A-358, NFKBIA, PTPN22, HLA.

Por ello, la genotipificación previa al tratamiento de los pacientes debería agregarse al manejo de las EII, para establecer una estrategia adecuada e individualizada en la selección del fármaco.

Por último, creo que se deberían hacer investigaciones exhaustivas de cohortes longitudinales con tamaños muestrales más altos y con diferenciación por etnia, edad, tipo EII y fármaco utilizado, para investigar más profundamente las asociaciones posibles de cada gen con la respuesta clínica.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Silva F, Gatica T, Pavez C. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Jul 19];30(4):262–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.004>
2. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Jul 19];30(4):257–61. Available from: <https://tinyurl.com/2pdm6j52>
3. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;12(4):205–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
4. Lauro R, Mannino F, Irrera N, Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, et al. Pharmacogenetics of Biological Agents Used in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Biomed* 2021, Vol 9, Page 1748 [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2024 Jul 19];9(12):1748. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/12/1748/htm>
5. Gunter C. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms [Internet]. National Human Genome Research Institute. 2024 [cited 2024 Sep 10]. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism>
6. Morales SSF, Orrego AMG. revista medica sinergia. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jul 19];6(9):e713–e713. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/713>
7. De Salud D. FARMAKOTERAPIA INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL SUMARIO OSASUN SAILA. [cited 2024 Jul 19]; Available from: <https://tinyurl.com/286dhzvu>
8. Romero-Cara P, Torres-Moreno D, Pedregosa J, Vílchez J, García-Simón M, Ruiz-Merino G, et al. A FCGR3A Polymorphism Predicts Anti-drug Antibodies in Chronic Inflammatory Bowel Disease Patients Treated With Anti-TNF. *Int J Med Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Nov 23];15(1):10–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333082/>
9. Linares-Pineda TM, Cañadas-Garre M, Sánchez-Pozo A, Calleja-Hernández M. Pharmacogenetic biomarkers of response in Crohn's disease. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2018;18(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2017.27>
10. Zhang C Bin, Tang J, Wang XD, Lyu KS, Huang M, Gao X. Multi-alleles predict primary non-response to infliximab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterol Rep* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Nov 15];9(5):427–34. Available from: <https://academic.oup.com/gastro/article/9/5/427/6055042>
11. Curci D, Lucafò M, Cifù A, Fabris M, Bramuzzo M, Martelossi S, et al. Pharmacogenetic variants of infliximab response in young patients with inflammatory bowel disease. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Nov 23];14(6):2184–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145770/>
12. Burke KE, Khalili H, Garber JJ, Haritunians T, McGovern DPB, Xavier RJ, et al. Genetic Markers Predict Primary Nonresponse and Durable Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018 Aug 16 [cited

- 2022 Nov 23];24(8):1840–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718226/>
13. Gene [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 1988. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
  14. Salvador-Martín S, López-Cauce B, Nuñez O, Laserna-Mendieta EJ, García MI, Lobato E, et al. Genetic predictors of long-term response and trough levels of infliximab in crohn's disease. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Nov 23];149. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605784/>
  15. Bank S, Julsgaard M, Abed OK, Burisch J, Broder Brodersen J, Pedersen NK, et al. Polymorphisms in the NFκB, TNF-alpha, IL-1beta, and IL-18 pathways are associated with response to anti-TNF therapy in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Jul 23];49(7):890–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811631/>
  16. Hu W, Feng Y, Ye Z, Tang Z, Qian L, Wang Y, et al. The Association Between Genetic Variants, Pharmacokinetics, and Infliximab Efficacy in Pediatric Patients With Crohn's Disease in China. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 13 [cited 2024 Jul 23];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34966700/>
  17. Zapata-Cobo P, Salvador-Martín S, Velasco M, Palomino LM, Clemente S, Segarra O, et al. Polymorphisms indicating risk of inflammatory bowel disease or antigenicity to anti-TNF drugs as biomarkers of response in children. *Pharmacol Res* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jul 23];194. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37473877/>
  18. Laserna-Mendieta EJ, Salvador-Martín S, Arias A, López-Cauce B, Marín-Jiménez I, Menchén LA, et al. Single nucleotide polymorphisms in ADAM17, IL23R and SLC01C1 genes protect against infliximab failure in adults with Crohn's disease. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jul 23];159:114225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36621146/>
  19. Netz U, Carter JV, Eichenberger MR, Dryden GW, Pan J, Rai SN, et al. Genetic polymorphisms predict response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jul 21 [cited 2022 Nov 23];23(27):4958–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785150/>
  20. Nuij VJAA, Peppelenbosch MP, Woude CJ, Fuhler GM. Genetic polymorphism in ATG16L1 gene is associated with adalimumab use in inflammatory bowel disease. *J Transl Med* [Internet]. 2017 Dec 11 [cited 2022 Nov 23];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228965/>
  21. Matsuoka K, Hamada S, Shimizu M, Nanki K, Mizuno S, Kiyohara H, et al. Factors predicting the therapeutic response to infliximab during maintenance therapy in Japanese patients with Crohn's disease. *PLoS One* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Nov 23];13(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286108/>
  22. Endo K, Kakuta Y, Moroi R, Yamamoto K, Shiga H, Kuroha M, et al. TL1A (TNFSF15) genotype affects the long-term therapeutic outcomes of anti-TNFα antibodies for Crohn's disease patients. *JGH Open An Open Access J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jul 23];4(6):1108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7731806/>



23. Hoffmann P, Lamerz D, Hill P, Kirchner M, Gauss A. Gene Polymorphisms of NOD2, IL23R, PTPN2 and ATG16L1 in Patients with Crohn's Disease: On the Way to Personalized Medicine? *Genes (Basel)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Nov 23];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198814/>
24. Salvador-Martín S, Zapata-Cobo P, Velasco M, Palomino LM, Clemente S, Segarra O, et al. Association between HLA DNA Variants and Long-Term Response to Anti-TNF Drugs in a Spanish Pediatric Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jul 23];24(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9861004/>
25. Jung ES, Choi K woon, Kim SW, Hübenthal M, Mucha S, Park J, et al. ZNF133 is associated with infliximab responsiveness in patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Nov 23];34(10):1727–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851117/>
26. Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, Corr M, Deutsch R, Boyle D. Fcγ receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Sep [cited 2024 Jul 31];52(9):2693–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16142749/>
27. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 31];13(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36553655/>
28. Dotan I, Werner L, Vigodman S, Weiss S, Brazowski E, Maharshak N, et al. CXCL12 Is a constitutive and inflammatory chemokine in the intestinal immune system. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010 Apr 1;16(4):583–92. Available from: <https://doi.org/10.1002/ibd.21106>
29. Wang G-B, Li C-R, Yang J, Wen P-Q, Jia S-L. A regulatory polymorphism in promoter region of TNFR1 gene is associated with Kawasaki disease in Chinese individuals. *Hum Immunol* [Internet]. 2011 May;72(5):451–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21315128/>
30. Membrive Jiménez C, Pérez Ramírez C, Sánchez Martín A, Vieira Maroun S, Arias Santiago SA, Ramírez Tortosa MDC, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on Response to Biologics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Pers Med* [Internet]. 2021 Apr;11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921427/>