

## Desvelado uno de los mecanismos moleculares implicados en la enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria intestinal que surge de la incidencia de factores ambientales sobre individuos genéticamente susceptibles. El Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca acaba de publicar un trabajo en la revista *Nature Communications* que desvela uno de los mecanismos moleculares implicados en esta dolencia que sufren en mayor o menor medida unas 55.000 personas en España.

DiCYT

10/6/2016 20:20 CEST



Felipe Pimentel, en el laboratorio./ DiCYT

El Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (Centro de Investigación del Cáncer, CSIC-Universidad de Salamanca) acaba de publicar un trabajo en la revista *Nature Communications* que desvela uno de los mecanismos moleculares implicados en la enfermedad de Crohn. Una variante del gen ATG16L1 que favorece el desarrollo de la enfermedad es

incapaz de unirse a la proteína TMEM59. La autofagia inducida por TMEM59 y su capacidad para luchar contra infecciones bacterianas se ve disminuida en presencia de esta variante genética.

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria intestinal que surge de la incidencia de factores ambientales sobre individuos genéticamente susceptibles. Se calcula que alrededor de 2.000 nuevos casos son diagnosticados cada año en España y que la sufren en torno a 55.000 personas. Si bien la enfermedad es inicialmente episódica, con el tiempo suele evolucionar a crónica y refractaria, con complicaciones graves que requieren cirugía.

---

Se calcula que alrededor de 2.000 nuevos casos de Crohn son diagnosticados cada año en España

El tratamiento se basa en la administración sintomática de agentes antiinflamatorios e inmunosupresores, pero no existe actualmente una terapia realmente curativa. Esta falta de alternativas se debe en parte al desconocimiento casi completo de los mecanismos patogénicos implicados. Recientemente se han identificado diferentes alteraciones genéticas que están asociadas, abriendo un panorama completamente nuevo en el estudio de la enfermedad.

Aunque las disfunciones moleculares introducidas por la mayoría de estos genes de riesgo todavía se desconocen, es de esperar que un mayor conocimiento de estos mecanismos favorezca el desarrollo de formas de prevención y terapia realmente efectivas. En este trabajo, el grupo de Felipe Pimentel ha demostrado que una de las variantes genéticas que incrementa el riesgo de sufrir la enfermedad, la forma T300A de ATG16L1, es incapaz de unirse a la molécula TMEM59 en la que el laboratorio está trabajando desde hace algún tiempo. Este defecto hace que ATG16L1 no pueda ser activada apropiadamente en respuesta a las infecciones bacterianas.

De esta manera, las células que albergan el gen alterado no pueden defenderse con eficacia de la infección a través de un mecanismo denominado autofagia en el que tanto ATG16L1 como TMEM59 están

involucrados. Esta incapacidad provocaría mayor susceptibilidad a la infección por parte de la flora bacteriana intestinal y la aparición del proceso inflamatorio que caracteriza a la enfermedad.

---

El tratamiento se basa en antiinflamatorios e inmunosupresores, pero no existe actualmente una terapia curativa

### Objetivo global

El laboratorio del CIC ha identificado también el elemento proteico que es responsable en TMEM59 de unirse a ATG16L1, y ahora se está planteando utilizar esta información para encontrar otras proteínas similares capaces de regular ATG16L1 y cuya función normal también pueda verse alterada en presencia de ATG16L1-T300A. Estas proteínas podrían estar vinculadas a otros defectos celulares causados por el gen de riesgo y que actualmente son de naturaleza desconocida.

“El objetivo global a medio plazo es identificar el catálogo completo de proteínas activadoras de ATG16L1 que sufren alteraciones funcionales en presencia del gen patológico”, asegura Pimentel. “Sabemos que existen estas moléculas, y tanto ellas como las funciones intracelulares en las que están involucradas aportarán información muy valiosa sobre los mecanismos celulares que favorecen el desarrollo de la enfermedad. Tenemos una magnífica oportunidad de dar un salto cualitativo en nuestro conocimiento de cómo se inicia la enfermedad de Crohn”.

El estudio ha contado con importante colaboración internacional con investigadores del Massachusetts General Hospital (Universidad de Harvard) y la Universidad de Indiana en Estados Unidos, y ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, la Junta de Castilla y León, la Fundación Solórzano y el Broad Medical Research Program, un programa científico de la fundación estadounidense “The Broad Foundation” que está especializado en apoyar la investigación en las enfermedades inflamatorias intestinales.

---

**Referencia bibliográfica:**

Emilio Boada-Romero, Inmaculada Serramito-Gómez, María P. Sacristán, David L. Boone, Ramnik J. Xavier and Felipe X. Pimentel-Muiños. The T300A Crohn's disease risk polymorphism impairs function of the WD40 domain of ATG16L1. *Nature Communications*.

Copyright: **Creative Commons**

TAGS

CROHN | INTESTINO |

**Creative Commons 4.0**

You can copy, distribute and transform the contents of SINC. [Read the conditions of our license](#)