

ROLUL POLIMORFISMULUI GENETIC ÎN GENEZA BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN THE GENESIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Alina Scurtu

Catedra Medicină Internă - Semiologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Numeroși factori joacă un rol în patogeneza bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Este stabilită o legătură între boala de reflux gastroesofagian și factorii genetici. Astfel, statistic la gemenii monozigoti BRGE se întâlnește mult mai des decât la cei heterozigoti. Datele din literatură publicate în ultimele decenii indică spre anamneza familială – prezența bolii de reflux gastroesofagian la părinți și rudele apropiate, ceea ce confirmă predispoziția genetică. La fel, se cercetează polimorfismul genetic, ce influențează asupra reacțiilor inflamatorii, metabolismului substanțelor medicamentoase și mutațiilor genetice, dar și genele legate de riscul dezvoltării BRGE, esofagului Barret și adenocarcinoamelor.

Cuvinte cheie: boala de reflux gastroesofagian, interleukine, ciclooxigenaza, esofagul Barret, adenocarcinom.

Summary

Many factors are involved in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease (GERD). The relationship between gastroesophageal reflux disease and genetic factors is established. From the statistical point of view, GERD occurs more often among monozygotic twins than among heterozygous. Published research results over the last few decades elucidate the presence of gastroesophageal reflux disease in the family history, in parents and relatives, confirming genetic predisposition. Genetic polymorphism of genes that influence inflammatory reactions, metabolic drug substances, genetic mutations, as well as genes associated with risk of developing GERD, Barrett's esophagus and adenocarcinoma is also investigated.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, interleukins, cyclooxygenase, Barrett esophagus, adenocarcinoma.

Răspîndirea BRGE crește esențial în toată lumea. Însemnătatea practică se stabilește nu doar prin răspîndirea bolii, dar și prin agravarea simptomelor. Astfel, în ultimii 10 ani, se întâlnesc de 2-3 ori mai des esofagitele, esofagul Barret și adenocarcinomul esofagului [24, 25]. BRGE e o boală multifactorială, adică e cauzată de acțiunea factorilor nocivi din mediul înconjurător, a mecanismelor fiziopatologice și predispoziției genetice. Rolul presupus al factorilor genetici determină inițierea unei multitudini de cercetări. Au fost publicate cazuri familiale de esofagită, esofag Barret, adenocarcinom. Prezența BRGE la părinți și rude apropiate (totodată lipsa simptomelor la soți) confirmă influența factorilor genetici [2, 3]. Astfel, lucrările recente au arătat că la gemenii monozigoti simptomele BRGE se întâlnesc mai des decât la heterozigoti [1, 4]. Totuși în zilele noastre cercetările genetice nu permit identificarea unei sau mai multor gene, care sunt responsabile de apariția BRGE sau a complicațiilor ei. Această cercetare este una dificilă din cauza rolului important al factorilor ca vîrsta, sexul, obezitatea. Probabil e necesar să îndreptăm cercetările spre determinarea grupelor genelor, în același timp ținînd cont de factorii genetici și de factorii epigeni deja identificați [2]. În ultimul timp s-au efectuat cîteva cercetari în diferite țări, care arată legătura dintre mulțimea factorilor genetici și BRGE, complicațiile ei, esofagul Barret și adenocarcinom. Factorii genetici includ rolul polimorfismului unor gene care codează citokinele pro-și antiinflamatorii, gena COX-2, care este enzima principală în sinteza prostaglandinei, gena care reglează proteinele ciclului celular, genele factorului de creștere epidermal, etc [11, 16, 19, 23].

Cercetările genetice au identificat unele forme ale BRGE care se transmit ereditar. Gena BRGE1, legată de forma gravă a BRGE la copii, e situată pe cromozomul 13q14 la intervalul cca 13-centi Morgan [5]. Analizele următoare au micșorat mărimea intervalului presupus pînă la 9-centi Morgan, în jurul markerilor CAG R1 (MAB21L1) și D1 3S263 [6]. Gena BRGE1 poate fi situată lângă locusurile SNP 160 sau SNP 168 [7]. Altă cercetare efectuată în Australia a constatat asocierea formei ușoare a neuropatiei senzoriale cu tuse cronică, cu refluxul gastroesofagian [8]. Gena responsabilă de acest defect are intervalul de 3,42-centi Morgan și este situată pe cromozomul 3p24-p22 și înconjurată de markerii D3D2336 și D3S1266 [9].

Pareza spastică cu amiotrofie și BRGE este o altă formă a patologiei ereditare, gena căreia e situată pe cromozomul 10q23.3-24.2 în regiunea 12-centi Morgan [10].

S-a studiat asocierea polimorfismului interleukinei 1B și refluxului gastroesofagian. Interleukina 1B (IL-1B) reprezintă gena situată pe cromozomul 2q14, care codifică citokinele proinflamatorii – interleukina 1 beta (IL-1 β). Polimorfismul genei IL-1B e reprezentat prin 2 variante alelice: 511C/T și 31T/C a zonei promotore. Unele cercetări au constatat că prezența alelelor IL-1B-511T sau IL-1B-31C joacă un rol protector în dezvoltarea BRGE [3, 13]. Corespunzător acestor cercetări efectuate în Japonia, Taiwan, Coreea, a fost stabilită legătura IL-1B-511T cu esofagita de reflux [11, 12]. Totuși prezența citokinelor proinflamatoare poate duce la creșterea răspîndirii și severității gastritei, cu distrugerea ulterioară a celulelor parietale, ce secretă HCl, dezvoltarea atrofiei și în final diminuarea gravității BRGE (Fig. 1).

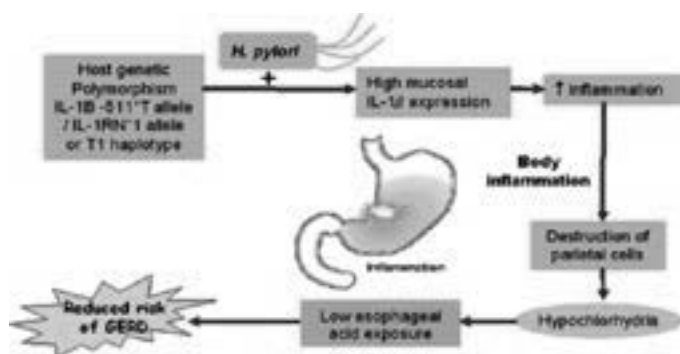


Fig. 1: Prezența alelelor proinflamatoare (IL-1B-511T și IL-1RN*1) poate duce la creșterea gradului și întinderii gastritei, distrugând celulele parietale secretoare; aceasta duce la scăderea acidității sucului gastric și la diminuarea severității bolii de reflux gastroesofagian

Genă IL-1RN situată pe cromozomul 2q14.2 codifică antagonistul receptorilor pentru interleukina 1-IL-1Ra, care concurează cu IL-1 pentru legarea cu receptorii, astfel între IL-1 β și IL-1Ra influențează asupra răspunsului inflamator în țesuturi și care joacă un rol important în multe boli, ca atrofia stomacului și metaplazia epitelului intestinal. IL-1RN determină polimorfismul VNTR (variable number of tandem repeats) – numărului variabil de repetiții în tandem – 5 alele diferite. Cel mai des în populația alelelor se întâlnește IL-1RN*1 și IL-1RN*2. Prezența IL-1RN*2 e asociată cu concentrația înaltă de IL-1Ra și IL-1R β. Cercetările inițiale au arătat că alelele IL-1RN*2 joacă un rol de protecție în dezvoltarea BRGE la pacienții cu *H. pylori*. Dar în lucrările următoare a fost constatat că haplotipul IL-1B-511T / IL-1RN*1 la fel are un rol protector în dezvoltarea BRGE la bolnavii cu *H. pylori* [14, 15]. Polimorfismul genelor IL-1 β și IL-1RN influențează asupra caracterului inflamației: astfel la purtătorii la care predomină IL-1 β inflamația decurge mai acut, iar la purtătorii la care predomină IL-1RN, răspunsul inflamator este mai îndelungat, ceea ce poate duce la cronicizarea inflamației.

E știut că celulele stem își schimbă procesul de diferențiere ca răspuns la refluxul îndelungat. Aceasta duce la expresia celulelor precursoră de epitelocite de tip glandular cu dezvoltarea metaplaziei cilindrice celulare. În comparație cu epitelul normal, la metaplazia incompletă intestinală, celulele au un indice de proliferare mai înalt, asociat cu expresia ciclooxigenazei-2 (COX-2) și sintezei inductibile a oxidului nitric (iNOS), care indică un nivel mai înalt al proliferării lor. Genă ciclooxigenazei-2 e situată pe cromozomul 1q25.2-q25.3 și codifică proteina COX-2, care este enzima principală în biosinteza prostaglandinei. Enzima participă în dezvoltarea multor boli inflamatorii, ce duc la apariția formațiunilor tumorale. Sunt evidențiate 2 polimorfisme COX-2 în zona promotorului: -765 C/G și -1195A/G. Activitatea crescută a enzimei COX-2 e legată cu haplotipul COX-2CA. Astfel, dezvoltarea adenocarcinomului esofagului la pacienții cu esofag Barrett și BRGE depinde de activitatea COX-2 [16]. În comparație cu cei sănătoși, expresia genei COX-2 crește de 5 ori la cei cu esofag Barrett și de 16 ori la cei cu adenocarcinom. Se presupune că identificarea expresiei genei COX-2 și polimorfismului ei -765 a zonei promotoare poate fi folosită pentru depistarea apariției precoce a cancerului de esofag la pacienții cu BRGE și esofag Barrett [17].

Interleukina-10 este o citokină antiinflamatoare, codificată de genă IL-10 situată pe cromozomul 1q31-q32. IL-10 inhibă

sinteza celulelor Th-1 și scade activitatea macrofagilor. Genotipul cu secreție înaltă de citokine IL-10 se asociază cu esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagului. Cercetările recente au arătat că asocierea genotipului IL-10-1082 cu IL-12B-1188A>C se asociază cu scăderea riscului esofagului Barrett, iar combinația genotipului IL-12B AA și IL-10 AA sau genotipurilor AG se asociază cu esofagita de reflux [16].

Genă CCND1 e localizată pe cromozomul 11q13 și codifică proteina reglatoare ciclina D1 – proteină-cheie, ce reglează ciclul celular la trecerea din faza G1 în faza S. Riscul crescut de dezvoltare a BRGE, esofag Barrett și adenocarcinom al esofagului e legat de un genotip anumit A/A al genei CCND1 [18].

Genă factorului de creștere epidermal (EGF) e situată pe cromozomul 4q25. Este o peptidă, formată din 53 aminoacizi și este un puternic factor mitogen. Varianta homozigotă G/G a genotipului factorului de creștere epidermal A61G se asociază cu un risc mai înalt de dezvoltare a adenocarcinomului esofagului, mai ales la pacienții cu BRGE mai pronunțată sau care durează mult timp [19, 20].

Genă GNB3 e situată pe cromozomul 12q12 și codifică subunitatea β a proteinei G. Indirect, prin proteina G, ca răspuns la acțiunea acidului, neurotransmițătorii și factorii umorali schimbă sensibilitatea receptorilor esofagului [21].

Pacienții cu BRGE pot avea o expunere normală a acidului în esofag, dar mucoasa esofagului este mai sensibilă la refluxul gastroesofagian, provocând pirozis, esofagită erozivă provocată de hipersensibilitatea viscerală. Astfel, polimorfismul genetic al GNB3 C825T determină schimbarea percepției mucoasei esofagiene la conținutul refluxului gastroesofagian [21].

Factorul de creștere insulenic (IGF) joacă un rol important în dezvoltarea proliferării și supraviețuirea celulelor și este implicat în etiologia unui rînd de formațiuni maligne. Totuși, datele privind relația polimorfismului IGF cu riscul de esofagită și adenocarcinom sunt mizere. Un studiu recent a constatat o legătură semnificativă dintre polimorfismele a două SNPs (single nucleotide polymorphisms) – IGF1 (rs6214) și receptorul hormonului de creștere (GH) (rs6898743) – și repetarea microsatelită (CA)17, alele cu aceste boli. La sigur, IGF1 SNP este asociat cu esofagul Barrett, SNP al receptorului GH a fost asociat cu adenocarcinomul, dar prezența alelei IGF1 (CA) 17 185 bp a fost depistată la pacienții cu esofagită de reflux [23]. Acest studiu a arătat, că 3 polimorfisme a genei IGF sunt legate cu adenocarcinom și cu patologii anterioare ale acestuia (esofagul Barrett și esofagita de reflux). Cu toate acestea, observația preliminară trebuie să fie confirmată, fapt care necesită cercetări suplimentare.

În calitate de un posibil biomarker al neoplaziei, asociat cu esofagul Barrett, se ia în considerație și promotorul AKAP12 hipermetilat. Kinaza A – proteina de legătură 12 (AKAP12) – este predecesorul kinazei, avînd o activitate antitumorală pronunțată. L. Jin și co. (2008) au investigat AKAP12 hipermetilat în 259 de probe a mucoasei esofagiene umane și au primit diferențe clare în exprimarea sa în probe de țesut normal și de adenocarcinom. Un rol important are analiza imunohistochimică a biopsiei mucoasei esofagiene pentru diverși biomarkeri gene p53, care inhibă creșterea tumorilor, localizată pe brațul scurt al cromozomului 17, și inhibitorul p21 kinazei ciclîn-dependente. Mutațiile în genele supresoare de tumori duc la o creștere necontrolată și la proliferarea celulelor tumorale. Investigațiile în acest domeniu au constatat o expresie specifică a genei p53 la stadiul displaziei de grad înalt și în cazul

adenocarcinomului esofagului la pacienți cu esofag Barrett. Date similare au fost obținute și în privința genei p21.

Concluzie

Revizuirea dată se focusează pe rolul diversilor factori genetici în patogeneza BRGE și a complicațiilor sale. Studiile multiple a Genome-Wide Assotiation Study (GWAS) a polimorfismelor de nucleotide, în prezent, dezvăluie tot mai multe dovezi ce țin de legătura bolii cu factorii genetici. Analizând datele cercetării, realizate de un colectiv de savanți din Australia, care au folosit datele GWAS, s-a observat că

studiul a constatat o legătură genetică statistică semnificativă cu esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagului, corelația genetică dintre esofagul Barrett și adenocarcinom, cu toate acestea nu s-au depistat rezultate statistic semnificative pentru BRGE [22]. În momentul de față este necesară continuarea cercetării polimorfismului genelor implicate în patogeneza BRGE în diferite populații, pentru interpretarea mecanismului patogenetic al acestor boli și dezvoltarea unui algoritm pentru detectarea precoce a cancerului de esofag la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.

Bibliografie

1. Sobhani I. Le reflux gastro-esophagien (RGO) est-il hereditaire? Hepato-gastro. 2004,vol.11,no.1,p 19-26.
2. Thierry Piche.Role des facteurs genetiques dans le reflux gastro-esophagien. Hepato-gastro. 2004,vol.11,no.1,p 81
3. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. Gut 2003 ; 52 :1085-1089.
4. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR, Petersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. Gastroenterology 2001 ; 122 : 155-9.
5. Hu F.Z., Preston R.A., Post J.C. et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. JAMA. 2000, vol.284, no.3, p 325-334.
6. Hu F.Z., Post J.C., Johnson S et al. Refined localization of a gene for pediatric gastroesophageal reflux makes HTR2A an unlikely candidat gene.Hum.Genet. 2000, vol.107, no.5, p 519-525.
7. Hu F.Z., Donfack J et al. Fine mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux on human chromosome 13q14. Hum.Genet. 2004, vol.114, no.6, p 562-572.
8. Spring P., Kok C., Nicholson G. et al. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastroesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24.Brain. 2005, vol.128, no.12, p 2797-2810.
9. Kok C., Kennerson M., Spring P. et al. A locus for hereditary sensory neuropathy with cough and gastroesophageal reflux on chromosome 3p22-p24. Am.J. Hum.Genet. 2003, vol.73, no.3, p 632-637.
10. Seri M., Cusano R. et al. Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree, of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux, and spastic paraparesis with amyotrophy. Am.J. Hum.Genet. 1999, vol.64, no.2, p 586-593.
11. Muramatsu A et al. Association between interleukin 1β-511C/T polymorphism and reflux esophagitis in Japan. J. Gastroenterol. 2005, vol. 40,p 873-877.
12. Kim JJ., Kim N., Hwang S. et al. Relationship of interleukin- 1β levels and gastroesophagealreflux disease in Korea. . J. Gastroenterol Hepatol. 2013, 28(1):90-8.
13. Ando T., El-Omar E.M., Goto Y et al. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy . Gut. 2006, vol. 55, p. 158-164.
14. Chourasia D., Achyut B.R., Tripathi S. et al. Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: the presence of IL-1B-511*T/IL-1RN*1 (T1) haplotype may protect against the disease. Am. J. Gastroenterol. 2009, vol. 104, p. 2704-2713.
15. Ghoshal U.C., Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Indian J. Gastroenterol. 2011, vol. 30, no. 2,p. 55-62.
16. Moons L.M., Kusters J.G., van Delft J.H. et al. A pro-inflammatory genotype predisposes to Barrett's esophagus . Carcinogenesis. 2008,vol. 29, p. 926-931.
17. Biramijamal F. Association of COX-2 Promoter Polymorphism with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Gastrointestinal Cancers from Iran: An Application for the Design of Early Detection of Cancer and Providing Prognostic Information to Patients in a Clinical Settin, Cancer Management.
18. Casson A.G., Zheng Z., Evans S.C. et al. Cyclin D1 polymorphism (G870A) and risk for esophageal adenocarcinoma . Cancer. 2005, vol. 104, p. 730-739.
19. Lanuti M., Liu G., Goodwin J.M. et al. A functional epidermal growth factor (EGF) polymorphism, EGF serum levels, and esophageal adenocarcinoma risk and outcome. Clin Cancer Res.2008, vol. 14, p. 3216-3222.
20. Cheung W.Y., Zhai R., Kulke M.H. et al. Epidermal growth factor A61G gene polymorphism, gastroesophageal reflux disease and esophageal adenocarcinoma risk // Carcinogenesis. 2009,vol. 30,p. 1363-1367.
21. de Vries D.R., ter Linde J.J., van Herwaarden M.A. et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3). Am. J. Gastroenterol.2009, vol. 104, p. 281-285.
22. Ek W.E., Levine D.M., D'Amato M. et al. Germline Genetic Contributions to Risk for Esophageal Adenocarcinoma, Barrett's Esophagus, and Gastroesophageal Reflux. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 2013. vol. 105, no. 22, p. 1711-1718.
23. McElholm AR, McKnight AJ, Patterson CC, Johnston BT, Hardie LJ, Murray LJ. A population-based study of IGF axis polymorphisms and the esophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. Gastroenterology. 2010,vol.139, p.204.
24. De Vault K., McMahon B. et al. Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrets esophagus.Ann.N.Y.Acad.Sci.2013, vol.1300, p.278-295
25. Caiqiao Y., Jun Z., Maicang G. et al. Epidemiological investigation of Barret,s esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease in Norhwest China.J. Med.Coll. PLA 2012, vol.27, p. 187-197.