

## El gen LRRK2 y su posible vínculo entre la enfermedad de Crohn y la enfermedad de Parkinson



En un estudio reciente publicado en *Science Translational Medicine*, los investigadores examinaron el vínculo entre las variantes genéticas en la enfermedad de Crohn y la enfermedad de Parkinson.

Los tratamientos actuales disponibles para las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa, solo son efectivos para una minoría de pacientes. Los estudios han identificado una serie de genes relacionados con la EII, cuyos productos pueden servir como posibles objetivos para las nuevas terapias contra la EII. Sin embargo, estos **estudios se han centrado principalmente en las formas de genes comunes, sin tener en cuenta las formas de genes variantes** que pueden alterar la función de un gen.

### El estudio

En un [estudio](#) reciente publicado en *Science Translational Medicine*, los investigadores examinaron la asociación entre las variantes genéticas y la enfermedad de Crohn. Para identificar las variantes genéticas que afectaron significativamente el riesgo de enfermedad de Crohn, los investigadores primero analizaron los genomas de 50 pacientes con enfermedad de Crohn con ascendencia judía asquenazí completa, una población en la que la prevalencia de enfermedades

inflamatorias del intestino es mucho mayor que en europeos no judíos. En total, se identificaron 4,277 variantes genéticas de interés. Los genomas de 1.477 pacientes judíos asquenazíes con enfermedad de Crohn y 2.614 sin la enfermedad fueron analizados después para las variantes de interés.

## ¿Qué resultados se encontraron?

Los genes que se encontraron que tienen las asociaciones más fuertes con la enfermedad de Crohn fueron analizados en 589 pacientes con y 1,019 pacientes sin la enfermedad en América del Norte, Europa e Israel. Entre estos genes se encontraba el LRRK2, cuya variante N551K redujo el riesgo de la enfermedad de Crohn y se encontró que la variante N2081D la aumentaba. Se encontró que las variantes K1423K y R1398H, que los estudios han demostrado que reducen el riesgo de la enfermedad de Parkinson (EP) cuando se combinan con la variante N551K, solo aumentan ligeramente el riesgo de la enfermedad de Crohn.

Luego se realizó un análisis del riesgo de enfermedad de Crohn con variantes de LRRK2 en los genomas de 8.314 judíos asquenazíes y 16.401 individuos no judíos de otros estudios, de los cuales 6.538 tenían enfermedad de Crohn, 5.570 tenían enfermedad de Parkinson y 12.607 participantes sanos. Las funciones y actividades de los productos génicos de las variantes se evaluaron en muestras recogidas de 13 pacientes. La variante N2081D se asoció con un desarrollo más temprano de la enfermedad de Crohn y con la diseminación de Crohn en el intestino delgado. Su producto génico, la proteína LRRK2-N2081D, tuvo una actividad incrementada en comparación con otras variantes, similar a la proteína LRRK2-G2019S implicada en la enfermedad de Parkinson familiar. La variante N2081D también aumentó moderadamente y la variante N551K redujo moderadamente el riesgo de enfermedad de Parkinson, aunque en menor grado que con la enfermedad de Crohn.

## Conclusiones

Los resultados de este estudio sugieren que las variantes N2081D y N551K del gen LRRK2 pueden ser objetivos prometedores para futuras terapias contra la EII. Además, los hallazgos sugieren que existen mecanismos compartidos relacionados con LRRK2 subyacentes tanto a la enfermedad de Crohn como a la enfermedad de Parkinson, lo que puede conducir a mejoras en el tratamiento de ambas afecciones.

Referencia: Hul, K.Y. et al. (2018) Las variantes funcionales en el gen LRRK2 confieren efectos compartidos sobre el riesgo de la enfermedad de Crohn y la enfermedad de Parkinson. *Sci. Transl. Medicina*. 10.1126 / scitranslmed.aai7795