

Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

www.renhyd.org



REVISIÓN

Enfermedad inflamatoria intestinal, hacia la nutrición personalizada

Sandra Ortiz Suárez^{a,*}

^a Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Servicio Andaluz de Salud, zona Básica de Salud Santa Olalla del Cala, Huelva, España.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: sandra.doct@gmail.com (S. Ortiz Suárez)

Recibido el 2 de septiembre de 2013; aceptado el 15 de enero de 2014.

➤ Enfermedad inflamatoria intestinal, hacia la nutrición personalizada

RESUMEN

La incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está en aumento en los países que adquieren un estilo de vida occidental. Su etiopatogenia no está bien definida pero se asocia a causas multifactoriales. En individuos genéticamente predispuestos, diferentes factores ambientales desencadenan alteraciones en la respuesta inmune. Como resultado se pierde la tolerancia hacia la microbiota intestinal comensal, produciéndose daños en los tejidos e inflamación crónica. Entre los factores de riesgo ambiental se encuentra la dieta. Dietas con alto contenido en sacarosa, hidratos de carbonos refinados, ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y con bajo contenido en fibra se relacionan con un mayor riesgo de presentar EII, particularmente Enfermedad de Crohn (EC). Las recomendaciones nutricionales en la EII no pueden generalizarse, ya que todos los pacientes no responden de la misma manera ante éstas. La aparición de disciplinas como la nutrigenética, nutrigenómica y epigenética permiten una mayor comprensión de la patogenia de la enfermedad y, a su vez, nos abren la posibilidad hacia un abordaje individualizado desde el punto de vista nutricional. Un ejemplo de ello lo encontramos en los portadores del polimorfismo 857C/T en el gen *TNF* (*Tumor Necrosis Factor*), en los que una dieta elevada en ácidos grasos saturados y monoinsaturados resulta perjudicial, asociándose a un fenotipo más activo de enfermedad. En el presente trabajo se realiza una revisión de los artículos científicos más recientes en estas disciplinas en relación a la EII y sus posibles aplicaciones terapéuticas nutricionales, como el uso de antioxidantes o la proporción de ácidos grasos poliinsaturados ω -6/ ω -3. Para la búsqueda de estos artículos se ha utilizado la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), seleccionando los de mayor interés comprendidos entre 2007-2012.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Dieta;
Terapia nutricional;
Nutrigenómica;
Epigenómica;
Epidemiología.

➤ Inflammatory bowel disease, to personalized nutrition

KEYWORDS

Inflammatory bowel diseases;

Diet;

Nutrition therapy;

Nutrigenomics;

Epigenomics;

Epidemiology.

ABSTRACT

The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is increasing in countries that acquire a Western lifestyle. Its pathogenesis is not well defined but is associated with multifactorial causes. In genetically predisposed people, different environmental factors trigger alterations in the immune response; as a result, tolerance is lost towards commensal gut microbiota, with tissues damage and chronic inflammation. Among the environmental risk factors identified is diet. Diets high in sucrose, refined carbohydrates, omega-6 polyunsaturated fatty acids, and low in fruit, vegetables, and fiber are associated with an increased risk of IBD, particularly Crohn disease (CD). Nutritional recommendations in IBD cannot be generalized because patients respond differently. The emergence of disciplines such as nutrigenetics, nutrigenomics and epigenetics allow a greater understanding of the pathogenesis of the disease, and at the same time, it opens up the possibility to an individualized approach from the nutritional standpoint. An example of this is found in carriers of the polymorphism 857C/T in the gene *TNF* (*Tumor Necrosis Factor*), in which a diet high in saturated and monounsaturated fatty acids is harmful and is associated with a more active disease phenotype. This paper reviews the latest scientific articles in these disciplines in relation to IBD and nutritional potential therapeutic applications, like antioxidants application or the ratio of polyunsaturated fatty acids ω -6/ ω -3. It was used the database of the *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) to search for articles, including selecting the most interest from 2007 to 2012.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una inflamación intestinal idiopática y crónica que comprende entidades como la Colitis Ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Se caracteriza por la presencia de trastornos en las células epiteliales intestinales que alteran la respuesta inmune adaptativa¹. Como resultado se pierde la tolerancia hacia la microbiota intestinal comensal, produciéndose así una activación constante del sistema inmune que ocasiona daños en los tejidos e inflamación crónica^{1,2}. Ambas enfermedades tienen una morbilidad y mortalidad significativas y suponen un aumento en el riesgo de padecer cáncer de colon³. La incidencia mundial de la EC es de 7 a 14,6 individuos por cada 100.000 habitantes, mientras que en la CU varía de 1,5 a 24,5 individuos por cada 100.000 habitantes, dependiendo de la región⁴. La incidencia y consecuentemente la prevalencia de la EII, así como otras enfermedades de origen autoinmune y alérgicas, han aumentado en las tres últimas décadas asociadas a un descenso de otras muchas enfermedades de origen infeccioso. Este cambio se atribuye como resultado de las vacunaciones o simplemente a una mayor higiene y a una mejora en las condiciones socioeconómicas^{5,6}.

La etiopatogenia de la EII no está bien definida pero se asocia a causas multifactoriales. Los estudios realizados hasta el momento indican que la CU y EC son enfermedades po-

ligénicas que comparten genes que aumentarán la susceptibilidad de padecerlas y otros específicos para cada una de ellas^{2,4}. Entre los genes implicados se encuentran el *CARD15* (*Caspase-Activation Recruitment Domain 15*) en el cromosoma 16, *DLG5* (*Drosophila Discs Large Homologue 5*) en el cromosoma 10 o el locus *IBD5* (*Inflammatory Bowel Disease 5*) en el cromosoma 5^{5,6}. Por otra parte, el rápido incremento de la prevalencia de la EII en los países con un "estilo de vida occidental" durante los últimos 60 años, donde las tasas de concordancia genética son relativamente bajas, indica un fuerte impacto ambiental sobre la patogénesis de la enfermedad⁴.

En individuos genéticamente predispuestos, diferentes factores de riesgo ambientales alterarían la respuesta inmune originando los diferentes fenotipos que conocemos de ambas enfermedades. Entre los factores de riesgo ambientales el tabaco es el que mayor significación tiene, aunque también se han descrito asociaciones con la dieta, apendicectomía, anticonceptivos, infecciones, higiene en la infancia y la toma de antiinflamatorios no esteroideos^{4,5}.

Entre los factores de riesgo mencionados, la dieta desempeña un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Dietas con alto contenido en sacarosa, hidratos de carbonos refinados⁷, ácidos grasos poliinsaturados ω -6^{1,7} y con bajo contenido en fruta, verdura y fibra¹ se relacionan con un mayor riesgo de presentar EII, particularmente EC¹. En relación a la evolución de la enfermedad, una dieta con

elevado contenido en carne y alcohol aumenta la probabilidad de recaída en la CU, mientras que el elevado consumo de azúcares refinados lo hace en la EC¹.

Durante los últimos años otro aspecto de la nutrición, su impacto sobre la microbiota intestinal, ha ganado cada vez más atención. Diversos estudios han revelado diferencias en la microbiota intestinal de individuos sanos y en un subconjunto de pacientes con EII^{1,5,6}, por lo que la dieta ha sido reconocida como una posible herramienta para manipular la composición y la virulencia de la misma⁸.

La importancia de la nutrición, en cuanto a la prevención y manejo de la EII, es cada vez más relevante. La salud intestinal es el resultado de las interacciones entre nutrientes, la microbiota y el sistema inmune. Disciplinas como la nutrigenética, nutrigenómica y epigenética aportan una nueva visión muy reveladora en cuanto a la etiopatogenia y abordaje de esta entidad. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sobre el papel del microbioma en la EII, así como los avances en nutrigenética, nutrigenómica y epigenética relacionados con esta entidad y su aplicación en el manejo nutricional de la misma. Para ello se ha realizado la búsqueda de artículos relacionados en la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), seleccionando los de mayor interés comprendidos entre 2007-2012.

MICROBIOMA

La microbiota intestinal humana está compuesta de aproximadamente 1.000 especies de bacterias que contienen unos 3 millones de genes. El microbioma humano está involucrado en el proceso de nutrición mediante el metabolismo de los glucanos, aminoácidos, y xenobióticos, así como en la metanogénesis y la síntesis de vitaminas, ácidos grasos de cadena corta e isoprenoides¹. Además tiene un papel importante en la salud del intestino, que va desde la digestión, absorción y almacenamiento de los nutrientes, hasta la protección contra la colonización de patógenos mediante la competencia por los nutrientes o la secreción de sustancias antimicrobianas¹. También promueve la angiogénesis del intestino y es importante para el desarrollo y la función óptima del sistema inmunológico¹.

En la microbiota del adulto predominan los filos Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes⁹. La composición y distribución de la misma viene determinada por la respuesta inmune, factores ambientales, péptidos antimicrobianos y factores genéticos del huésped¹⁰.

Muchos estudios avalan el hecho de que la dieta es un factor de riesgo ambiental para desarrollar EII. Los descubrimien-

tos que relacionan la composición de la microbiota intestinal con el tipo de alimentación podrían explicar, en parte, el papel de la dieta en la patogénesis de la enfermedad⁹.

Los datos obtenidos hasta el momento sugieren que el balance entre bacterias protectoras y agresoras está alterado en la EII^{1,10}. En dos estudios publicados recientemente se ha detectado la capacidad de microbios específicos para modular la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal mediante la secreción de determinados factores e interacciones directas con células inmunes y células del epitelio intestinal¹¹.

Por otra parte, los estudios de asociación genética GWAS (*Genome Wide Associated Studies*), han confirmado la participación de componentes microbianos en el desarrollo de la EII y cómo el genotipo puede modular la microbiota¹². Muchas de las mutaciones de los genes implicados en estas enfermedades participan en el reconocimiento, procesamiento y destrucción de microorganismos y en la regulación de la respuesta inmune^{9,13}. Un ejemplo de ello es la alteración del gen *NLRP6* (*Nucleotide-binding and oligomerization domain-Like Receptor P6*), implicado en el reconocimiento bacteriano. Una mutación en este gen desencadena alteraciones en la respuesta inmune ocasionando finalmente un aumento en la proporción de Bacteroidetes en la microbiota y desarrollando colitis¹⁴.

Los pacientes con EII presentan disbiosis (microbiota intestinal alterada)¹⁵ asociados a una pérdida en la biodiversidad de la microbiota^{1,9}, así como con un aumento en la proporción de hongos¹. Algunos de estos cambios producidos en la microbiota son un aumento en el número de Actinobacterias (excepto Bifidobacterias) y Proteobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella*), un descenso de Firmicutes (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Lachnospiraceae* y *Faecalibacterium prausnitzii*, con la excepción de los géneros *Enterococcus* y *Ruminococcus*, que se encuentra aumentado) y variaciones en Bacteroidetes¹⁰. Mientras que *Enterococcus*, *E. coli* y *Klebsiella*, están asociados a la patogenia de la enfermedad; *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se identifican como microorganismos protectores^{9,11}. Los análisis de genes bacterianos mediante 16S rARN no revelaron diferencias significativas entre la microbiota para CU y EC, aunque se observó una menor diversidad bacteriana en CU, no muy significativa, respecto a la EC¹⁶.

FACTORES GENÉTICOS IMPLICADOS EN EII

Los estudios realizados hasta el momento indican que la CU y EC son enfermedades poligénicas que comparten genes que aumentan la susceptibilidad de padecerlas y otros espe-

cíficos para cada una de ellas. En los pacientes con EC, el 5% presenta antecedentes familiares de cualquier tipo de EII y del 2-14% presenta antecedentes familiares de EC. En el caso de la CU, la probabilidad de tener antecedentes familiares de CU es del 7-11% y de cualquier tipo de EII del 8-14%⁴. Por otra parte, los datos obtenidos en gemelos muestran una concordancia superior para gemelos monocigóticos frente a dicigóticos (37% a 58% para EC y el 6% a 17% en la CU vs. 3,6% a 12% y 0% a 5%, respectivamente)⁸.

Los estudios GWAS han identificado cerca de 100 genes asociados a la susceptibilidad de padecer estas enfermedades⁸. En la Tabla 1 se reflejan algunos de estos genes y su relación con la enfermedad. En individuos genéticamente predisuestos, diferentes factores de riesgo ambientales alterarían la respuesta inmune originando los diferentes fenotipos que conocemos de ambas enfermedades.

Los genes asociados a la EII pueden clasificarse en tres grupos: los implicados en el reconocimiento bacteriano; los que influyen en la respuesta inmune y los que afectan a la permeabilidad de la barrera intestinal (ver Tabla 1).

Genes implicados en el reconocimiento bacteriano:

El reconocimiento de bacterias patógenas mediante los PRRs (*innate Pattern Recognition Receptors*, receptores de re-

conocimiento que detectan patrones moleculares asociados a patógenos), es un mecanismo que forma parte de la respuesta inmune innata y es fundamental para distinguir las bacterias patógenas de la flora comensal. Alteraciones en estos patrones de reconocimiento ocasionan la pérdida de tolerancia hacia la flora intestinal comensal, produciéndose una respuesta inmune exagerada e inapropiada. Algunos de los genes claves en la EC juegan un papel importante en la inmunidad innata mediante disfunciones en este sistema de reconocimiento.

Estos genes pueden intervenir mediante receptores de pared bacteriana, como el gen *CARD15* (*Caspase-Activation Recruitment Domain 15*) que codifica la proteína *NOD2* (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2*) un receptor intracelular de pared bacteriana^{3,17}. Variantes en este gen (3020insC⁷, R702W, G908R y 1007fs)^{3,18,19,20}, alteran la respuesta inmune innata inicial contra las bacterias y se han relacionado con un incremento en la prevalencia de la EC. Variantes en el gen *CARD4* que codifica la proteína *NOD1* se asocian al mismo mecanismo³.

Otro mecanismo es mediante el reconocimiento de lipopolisacáridos bacterianos (LPS), donde intervienen los *TLR* (*Toll Like Receptor*). Éstos juegan un papel importante en la inducción y regulación de la respuesta inmune innata, y han sido implicados en enfermedades infecciosas e inflamatorias²⁰.

Tabla 1. Genes implicados en la respuesta inmune que predisponen a Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU)^{3,8}

Mecanismo inmune alterado	Gen implicado (mutación, SNP)	Susceptibilidad a EII
PRRs*:		
• Receptor de pared bacteriana	<i>CARD15</i> (R702W, G908R y 1007fs), <i>CARD4</i>	
• Reconocimiento LPS**	<i>TLR4</i> (Asp299Gly), <i>DEFA5</i>	EC
• Autofagia	<i>ATG16L1</i> , <i>IRGM</i> , <i>CARD15</i>	
Respuesta inmune adaptativa		
	<i>ILR23</i>	
	<i>STAT3</i> , <i>JACK2</i>	
	<i>IBD3</i>	EC y CU
	<i>IL10</i>	
	<i>MST1</i> (rs3197999)	
Permeabilidad de la barrera intestinal		
	<i>IBD5</i> , <i>DLG5</i> , <i>ITLN1</i> , <i>XPB</i>	EC
	<i>OTC1</i> (1675C/T), <i>OTC2</i> (207g/C)	EC y CU
	<i>MDR1</i> , <i>MALB1</i> , <i>CDH1</i> , <i>HNF4A</i>	CU

*PRRs: reconocimiento bacteriano. **LPS: lipopolisacárido.

La mutación Asp299Gly en el gen *TLR4*^{3,19} y alteraciones en los genes *TLR9*, *TLR10* y *DEF5A* (*Defensin alpha 5*) se han asociado a EC^{3,20}.

Mediante la autofagia células infectadas por patógenos activan su autodegradación; de esta forma se activa otra vía de reconocimiento bacteriano. Se han detectado mutaciones de genes implicados en este mecanismo relacionadas con la EC como *ATG16L1* (*Autophagy-related 16-Like 1*)^{3,17,18,19}, *IRGM* (*Inmunity-Related GTPase family*)^{1,3,17,19} y el gen *CARD15*³.

Genes implicados en la respuesta inmune adaptativa:

En la EII existe una respuesta anómala de linfocitos Th1 y macrófagos para la EC y Th2 para la CU. Las diferencias clínicas e histopatológicas que se observan entre la EC y CU se deben a que la respuesta inmune adaptativa es distinta en ambas enfermedades. Diferentes variantes del gen *IL23* (*Interleukin 23 Receptor*) se asocian a un factor de riesgo o protector para la EC^{1,3,18,19}. La vía JAK (*Janus Kinase*) - STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) que controla la transducción de señales entre receptores de la superficie celular y el núcleo, está implicada en la respuesta inmune. *SNPs* (*Single Nucleotide Polymorphisms*) funcionales en *STAT3* y *JAK2* aumentan la susceptibilidad de padecer EC^{3,21}. Por otra parte, la región *IBD3* situada en el cromosoma 6 codifica el *HLA* (*Human Leucocyte Antigen*) y *TNF-α* (*Tumoral Necrosis Factor-α*)^{3,19}. Existen importantes asociaciones entre *HLA-DRB1*0103* (alelo perteneciente a la clase II del MHC, *Mayor Histocompatibility Complex*) y EC de colon y con CU grave en los caucásicos, y entre *HLA-DRB1*07* y EC ileal³. Los polimorfismos -308 G/A en el promotor de *TNF-α* pueden explicar en parte el aumento del riesgo para CU asociado con la región genómica *IBD3*²². Variantes en el gen *IL10* (citoquina antiinflamatoria 10) también intervienen en la respuesta inmune y se asocian con la susceptibilidad para EC pediátrica, mientras que en la CU estas variantes parecen ser causales, en lugar de simplemente un alelo de susceptibilidad³. El polimorfismo rs3197999 en el gen *MST1* (*Macrophage Stimulating 1*) mostró una mayor asociación con el riesgo de padecer EC y CU³.

Genes implicados en la permeabilidad de la barrera intestinal:

La integridad de la barrera epitelial es fundamental para proteger a la mucosa contra microbios, toxinas y patógenos. El incremento de la permeabilidad en la barrera epitelial es característico en la EII. Algunos de los genes implicados en este mecanismo son el locus *IBD5*^{3,18}, *OCTN1* (*Organic Cation Transporter 1*) y *OCTN2* (*Organic Cation Transporter 2*) cuyos polimorfismos 1672C/T (*OCTN1*) y 207g/C (*OCTN2*) parecen estar asociados con una mayor susceptibilidad a EC^{1,3,23,18}. *DLG5* (*Drosophila discs large homologue 5*) también

es susceptible para EC^{3,17,19}, éste codifica una proteína estructural que puede estar implicada en la integridad del epitelio.

MDR1 (*Multi-Drug Resistance 1*) codifica un transportador de flujo dependiente de la bomba de trifosfato de adenosina (P-gp) y representa un gen susceptible para CU, pero no para EC. Un estudio realizado en Nueva Zelanda señala el posible papel protector para padecer CU en las formas heterocigóticas de algunas variantes del *MDR1*²⁴.

LA DIETA EN EII: NUTRIGENÉTICA, NUTRIGENÓMICA Y EPIGENÉTICA

Como se ha mencionado con anterioridad, la dieta desempeña un papel importante en el desarrollo y progresión de la EII. Disciplinas como la nutrigenética, nutrigenómica y epigenética están ayudando a dilucidar su papel respecto a esta entidad y su posible empleo en el manejo terapéutico.

Nutrigenética:

Disciplina que estudia los efectos de las variaciones genéticas individuales (*SNP*: *Single-Nucleotide Polymorphism*; deleciones, inserciones, etc.) en la respuesta del organismo hacia los nutrientes. Con anterioridad se han expuesto varios *SNP* relacionados con EII, en la Tabla 2 se refleja su relación con nutrientes específicos.

Nutrigenómica:

Esta disciplina estudia los efectos de los diferentes nutrientes en la expresión de los genes, así como sus interacciones y su relación con la etiología o prevención de enfermedades.

Los antioxidantes pueden intervenir en la respuesta inmune innata y adaptativa. Un estudio publicado por Baines y col. en 2009²⁵ sugiere que una dieta baja en antioxidantes puede contribuir al desarrollo de síntomas en condiciones en las que la respuesta inmune innata está comprometida. Este mecanismo puede ser relevante para varios de los genes en EC que están implicados en el reconocimiento bacteriano. Los *SNPs* en las vías de señalización JAK-STAT aumentan la inestabilidad genómica y la susceptibilidad al daño en el ADN inducido por el estrés oxidativo, por lo que individuos portadores de estos polimorfismos, como *JAK2_rs10758669* (A>C), podrían beneficiarse de antioxidantes adicionales en su dieta².

El 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma activa de la vitamina D), ejerce un papel importante en los mecanismos de la defensa innata, mediante la inducción de la producción de catelicidina y la regulación de células inmunes^{3,17}, estimula la

Tabla 2. Polimorfismos o mecanismos genéticos implicados en EII y el efecto beneficioso o perjudicial de nutrientes^{2, 3, 7, 8, 17, 19, 21, 23, 27, 29, 33}

Alteración genética	Nutriente	Efecto
Polimorfismos implicados en factores de reconocimiento bacteriano (ej.: CARD15_R702W)	Antioxidantes (vitaminas A, C y E, selenio, licopenos o compuestos fenólicos)	Beneficioso
JAK2_rs10758669 (A>C)		
Polimorfismo TaqI para VDR	Vitamina D	Beneficioso
TNF-857C/T	Proporción PUFA n6>n3	Perjudicial
Mutación PPARG	Ácido linoléico conjugado	Beneficioso
Polimorfismos implicados en autofagia	Aminoácidos, glucosa, vitaminas	Beneficioso
Polimorfismos de CARD15	Carragenina	Perjudicial
Polimorfismos vía STAT3	Curcumina	Beneficioso
Polimorfismos de MDR1	Curcumina, ginsenosidos, piperidina, similarina	Perjudicial
	Flavonoides	Beneficioso
MTHFR_677C>T	Folato, selenio	Beneficioso

expresión del gen que codifica la proteína *NOD2* en monocitos y células epiteliales humanas primarias. Esta respuesta no está presente en los macrófagos de los pacientes con EC homocigotos para variantes no funcionales *NOD2*³.

Algunos *SNP* en el receptor de la vitamina D (*VDR*) se asocian con la susceptibilidad a EII^{3,8}, el polimorfismo TaqI produce un aumento en la expresión de *VDR* que ocasiona alteración en la respuesta humoral intestinal y predispone a padecer EC²⁶.

Varios estudios avalan la relación entre el tipo de ácidos grasos ingeridos en la dieta y su relación con EII, una dieta con mayor proporción de ácidos grasos poliinsaturados ω -6/ ω -3 es un factor de riesgo para EII^{1,3,27}. El estudio realizado por Guerreiro y col.²⁷ mostró una interacción entre portadores de *SNPs* relacionados con citocinas pro- y anti-inflamatorias (*IL1*, *TNF*, *LTA*: linfotóxina α , *IL6*) y la ingesta de grasa, y su relación con el riesgo de desarrollar EC o modificar la actividad de la enfermedad. Una elevada ingesta de grasas totales, saturadas y monoinsaturadas, así como una mayor propor-

ción de ácidos grasos poliinsaturados ω -6/ ω -3, se asoció con un fenotipo más activo³. El efecto perjudicial derivado de un alto consumo de las grasas saturadas y monoinsaturadas fue mayor en los portadores de *TNF-857C/T* o *IL6-174G/C*, además el *SNP* para *TNF* también actuó como un factor promotor en dietas con bajo contenido en ácidos grasos ω -3²⁷.

El ácido linoleico conjugado (CLA), un tipo de ácido graso poliinsaturado ω -6, también interviene en la regulación genética. En un estudio realizado por Aoyagi y col.²⁸, en un subconjunto de una población asiática, se encontró una mutación del *PPARG2* en pacientes con CU. Esta mutación puede dar lugar a un defecto en los *TLR4*, mediando la activación de vías inflamatorias en respuesta a bacterias comensales. Varios estudios demostraron que la suplementación dietética con CLA suprimió la inflamación del colon a través de la inducción del *PPARG* en roedores y cerdos. Este efecto parece estar asociado con un aumento de células T reguladoras CLA dependientes. CLA se encuentra principalmente en los productos lácteos, pero también puede ser producido a partir del ácido linoleico por la microbiota intestinal huma-

na, proporcionando de este modo un vínculo entre la dieta, compuestos microbianos y el control de mecanismos inflamatorios relacionados con la patogénesis de EII⁷.

Los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 actúan como cofactores para factores transcripcionales tales como el factor nuclear- κ B^{18,29} y/o PPAR γ ²⁷ disminuyendo la expresión de genes con actividad proinflamatoria¹⁸.

La autofagia es regulada por el estado nutricional de la célula. La disponibilidad de nutrientes, especialmente aminoácidos, glucosa y vitaminas, son esenciales para su regulación, también hay evidencia para la regulación redox del mismo^{3,17}. Las células con un proceso de autofagia alterado no logran mantener los niveles de aminoácidos fisiológicos y son incapaces de sintetizar nuevas proteínas³.

Borthakur y col. en 2007³⁰ describieron que la exposición de las células del epitelio intestinal humano a la carragenina (polisacárido sulfatado utilizado ampliamente en la industria alimentaria) puede desencadenar una vía inflamatoria en la producción de IL-8 relacionada con *NOD2*, por lo que podría ser perjudicial en individuos portadores de *SNPs* para este gen^{3,17}.

Un exceso de aminoácidos afecta al proceso de señalización de insulina en la célula, *STAT3* desempeña un papel clave en este proceso. La curcumina actúa sobre la señalización de la insulina mediante la fosforilación de *STAT3* y la regulación negativa de diversas citoquinas, por lo que individuos con esta vía afectada podrían beneficiarse de la curcumina en la dieta³.

Curcumina, ginsenósidos, piperina, algunas catequinas de té verde y la silimarina del cardo mariano, pueden inhibir la actividad P-gp (glicoproteína cuya disfunción altera la permeabilidad de la barrera epitelial) en *SNPs* asociados a *MDR1*^{3,8,19}, mientras que ciertos flavonoides parecen regular al alza sus efectos³.

Danesi y col.³¹ estudiaron componentes bioactivos de la dieta que influyen en la expresión de genes de células productoras de *IL17* y *TNF- α* . Algunos *SNPs* que intervienen en esta vía disminuyen el riesgo de padecer CU y EC. En este sentido tanto el galato de epigallocatequina como el ácido docosa-hexaenoico inhibieron significativamente la expresión de *IL17* y *TNF- α* ³.

Epigenética:

Disciplina que estudia los mecanismos biológicos que modifican la expresión del código genético sin alterar la estructura del genoma³². Investiga las modificaciones en la metilación de nucleótidos, las proteínas de unión al ADN e histonas, que alteran la estructura de la cromatina sin alterar la secuencia de nucleótidos de ADN. También investiga

el papel de las moléculas de microARN (miRNAs) en la regulación de la expresión génica⁹.

Los eventos epigenéticos comienzan después de la fertilización y son la interfaz entre el genotipo y el fenotipo⁹. Las modificaciones epigenéticas son potencialmente reversibles, a pesar de ser lo suficientemente permanentes como para ser heredadas. Son responsables, entre otros, del desarrollo normal del intestino y pueden ser un elemento importante de la inflamación intestinal que se presenta en la EII⁹.

Los cambios epigenéticos se producen mediante la metilación del ADN, la modificación de histonas o mediante ARN no codificantes.

La metilación en genes susceptibles se ha asociado con EII. Por ejemplo, la metilación de los genes *MLH1* (*MutL Homolog 1*) y *HPP1* (*Hyperpigmentation, Progressive, 1*) se han relacionado con el cáncer de colon y la EII. La metilación de *PAR2* (*Proteinase-Activated Receptor 2*) y *MDR1* se han relacionado con la CU⁹.

En este sentido elementos implicados en el metabolismo del carbono (colina, betaína, selenio o el ácido fólico) influyen en el epigenoma a través de las vías metilación del ADN o mediante el suministro de grupos metilo. Los suplementos de folatos han demostrado ser capaces de corregir algunas rupturas de cadena de ADN y mutaciones causadas por una deficiencia en ácido fólico. El polimorfismo *MTHFR_677C>T* es un factor de riesgo importante para la EC, ya que favorece la hipometilación del ADN³³. El *MTHFR* (*Methylenetetrahydrofolate Reductase*) codifica una proteína que interviene en el metabolismo del folato y los portadores de este *SNP* tienen disminuidos su metabolismo y absorción, lo que puede compensarse mediante el aporte extra de folato en la dieta³³.

En pacientes con EII se han detectado bajas concentraciones de Selenio en suero³⁴. En un estudio realizado en Nueva Zelanda se intentó establecer una relación entre los *SNPs* en los genes *SEPSECS* y *SEPHS1* (*Selenophosphate Synthetasa 1*) susceptibles para EC que se asocian a bajas concentraciones en suero de este micronutriente, pero los resultados no fueron concluyentes³⁴.

La modificación de las histonas es otro mecanismo epigenético clave que incluye, entre otros, la metilación y acetilación. La acetilación de histonas es importante en la regulación de la expresión de genes. Los grupos acetilo (-COCH₃) normalmente se añaden al ADN por las enzimas histonas acetiltransferasas (HAT), lo que permite su transcripción. La eliminación de este grupo por enzimas histonas desacetiltransferasas (HDAC) evita que la transcripción se produzca. La hiperacetilación de histonas mediante la inhibición HDAC ha sido implicada en la mejora de la colitis inducida químicamente en ratones⁹.

Algunos componentes de los alimentos tienen la capacidad de influir en la acetilación de histonas a través de la inhibición de HATs o de las enzimas HDAC I y II. El butirato es un ácido graso de cadena corta producido durante la fermentación de ciertas fibras dietéticas por las bacterias intestinales, mecanismo por el cual las fibras dietéticas podrían proteger contra enfermedades intestinales. Media en la respuesta inmune NOD2-dependiente de la mucosa mediante un aumento de la acetilación de histonas en la región del promotor *NOD2*. Además de inhibir a la HDAC, también tiene propiedades anti-inflamatoria y efectos anti-proliferativos, en particular en la CU⁹.

El ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA; del brócoli), sulforafano, biotina (vitamina H), ácido-lipoico, y metabolitos de la vitamina E y ácido linoleico conjugado⁹ también actúan como inhibidores de HADC.

Otra modificación epigenómica es mediada por el ARN no codificante, que incluye miRNA y ARN corto de interferencia (siRNA), que actúan como reguladores postranscripcionales. Estas moléculas de miRNA parecen ser capaces de responder ante señales nutricionales y regular la función de genes. Se ha sugerido que los miARNs pueden tener un papel funcional en la homeostasis intestinal y/o funciones inmunes⁹.

CONCLUSIONES

La dieta es un factor ambiental particularmente importante en el desarrollo y la progresión de la EI. Son muchos los nutrientes implicados en la patogenia de la enfermedad pero el mecanismo de acción de los mismos, así como su potencial terapéutico, siguen siendo, en gran parte, desconocidos. Disciplinas como la nutrigenética o nutrigenómica están aportando algo de luz en este sentido y comienzan a desvelar los beneficios de una dieta personalizada en EI. Aunque los resultados son prometedores, se necesitan estudios más amplios para esclarecer la interrelación entre genética, factores ambientales y microbioma, cuya importancia ha quedado demostrada en diversos estudios.

Por otra parte resulta particularmente interesante el campo de la epigenética. La evidencia científica de que los componentes de los alimentos pueden modular modificaciones epigenéticas indica que puede ser posible mejorar algunos de los efectos negativos de enfermedades con componente genético, a través de cambios en la nutrición.

A medida que vayamos avanzando en estos conocimientos podremos establecer recomendaciones dietéticas específicas que nos ayuden en el tratamiento de la enfermedad y crear alimentos funcionales (como probióticos, prebióticos

y simbióticos) que nos permitan un mejor manejo de la EI. Por todo ello, es importante seguir progresando en estas disciplinas y formar adecuadamente a los profesionales relacionados con su ámbito de aplicación.

AGRADECIMIENTOS

Núria Mach Casellas

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara la no existencia de conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory bowel disease: Role of diet, microbiota, life style. *Transl Res*. 2012; 160(1): 29-44.
2. Haller D. Nutrigenomics and IBD: the intestinal microbiota at the cross-road between inflammation and metabolism. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44 Suppl 1: S6-9.
3. Ferguson LR. Nutrigenomics and inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6(4): 573-83.
4. Sicilia B, Vicente R, Gomollón F. [Epidemiology of inflammatory bowel disease: controversies in classical epidemiology]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009; 39(2): 135-45.
5. Tighe MP, Cummings JR, Afzal NA. Nutrition and inflammatory bowel disease: primary or adjuvant therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14(5): 491-6.
6. Hanauer SB, Hommes DW. Inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6(4): 499-500.
7. Innis SM, Jacobson K. Dietary lipids in early development and intestinal inflammatory disease. *Nutr Rev*. 2007; 65(12 Pt 2): S188-93.
8. Gruber L, Lichti P, Rath E, Haller D. Nutrigenomics and nutrigenetics in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46(9): 735-47.
9. Albenberg LG, Lewis JD, Wu GD. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28(4): 314-20.
10. Gentschew L, Ferguson LR. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2012; 56(4): 524-35.
11. Hammer HF. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2011; 29(6): 550-3.
12. Veerappan GR, Betteridge J, Young PE. Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14(4): 324-33.
13. Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tučková L, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8(2): 110-20.

14. Olivares M, Laparra JM, Sanz Y. Host genotype, intestinal microbiota and inflammatory disorders. *Br J Nutr.* 2013; 109 Suppl 2: S76-80.
15. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients.* 2011; 3(6): 637-82.
16. Hedin CR, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. Family studies in Crohn's disease: new horizons in understanding disease pathogenesis, risk and prevention. *Gut.* 2012; 61(2): 311-8.
17. Ferguson LR, Philpott M, Dryland P. Nutrigenomics in the whole-genome scanning era: Crohn's disease as example. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64(23): 3105-18.
18. Lee G, Buchman AL. DNA-driven nutritional therapy of inflammatory bowel disease. *Nutrition.* 2009; 25(9): 885-91.
19. Ferguson LR, Shelling AN, Browning BL, Huebner C, Petermann I. Genes, diet and inflammatory bowel disease. *Mutat Res.* 2007; 622(1-2): 70-83.
20. Morgan AR, Lam WJ, Han DY, Fraser AG, Ferguson LR. Genetic variation within TLR10 is associated with Crohn's disease in a New Zealand population. *Hum Immunol.* 2012; 73(4): 416-20.
21. Ferguson LR, Han DY, Fraser AG, Huebner C, Lam WJ, Morgan AR, et al. Genetic factors in chronic inflammation: single nucleotide polymorphisms in the STAT-JAK pathway, susceptibility to DNA damage and Crohn's disease in a New Zealand population. *Mutat Res.* 2010; 690(1-2): 108-15.
22. Ferguson LR, Huebner C, Petermann I, Gearty RB, Barclay ML, Demmers P, et al. Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(29): 4652-61.
23. Barnett M, Bermingham E, McNabb W, Bassett S, Armstrong K, Rounce J, et al. Investigating micronutrients and epigenetic mechanisms in relation to inflammatory bowel disease. *Mutat Res.* 2010; 690(1-2): 71-80.
24. Huebner C, Browning BL, Petermann I, Han DY, Philpott M, Barclay M, et al. Genetic analysis of MDR1 and inflammatory bowel disease reveals protective effect of heterozygous variants for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(12): 1784-93.
25. Baines KJ, Wood LG, Gibson PG. The nutrigenomics of asthma: molecular mechanisms of airway neutrophilia following dietary antioxidant withdrawal. *OMICS.* 2009; 13(5): 355-65.
26. Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, Jewell DP. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut.* 2000; (47): 211-4.
27. Guerreiro CS, Ferreira P, Tavares L, Santos PM, Neves M, Brito M, et al. Fatty acids, IL6, and TNFalpha polymorphisms: an example of nutrigenetics in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(9): 2241-9.
28. Aoyagi Y, Nagata S, Kudo T, Fuji T, Wada M, Chiba Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 mutation may cause a subset of ulcerative colitis. *Pediatr Int.* 2010; 52: 729-34.
29. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52(8): 885-97.
30. Borthakur A, Bhattacharyya S, Dudeja PK, Tobacman JK. Carrageenan induces interleukin-8 production through distinct Bcl10 pathway in normal human colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 292(3): G829-38.
31. Danesi F, Philpott M, Huebner C, Bordoni A, Ferguson LR. Food-derived bioactives as potential regulators of the IL-12/IL-23 pathway implicated in inflammatory bowel diseases. *Mutat Res.* 2010; 690(1-2): 139-44.
32. Kellermayer R. Epigenetics and the developmental origins of inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 2012; 26(12): 909-15.
33. Ferguson LR. Potential value of nutrigenomics in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9(5): 260-70.
34. Gentschew L, Bishop KS, Han DY, Morgan AR, Fraser AG, Lam WJ, et al. Selenium, selenoprotein genes and Crohn's disease in a case-control population from Auckland, New Zealand. *Nutrients.* 2012; 4(9): 1247-59.