

# Alteraciones genéticas, inestabilidad genómica y cáncer en enfermedad celíaca

Ariela F Fundia, Irene Larripa, Irma Slavutsky

Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R Castex, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Argentina

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:55-62

## Resumen

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune caracterizada por inflamación del intestino delgado debido a la ingesta de gluten, en individuos genéticamente predispuestos. Si bien la mayoría de los pacientes mejoran con una dieta libre de gluten, un pequeño porcentaje (2-5%) puede desarrollar refractariedad, complicaciones pre-neoplásicas o malignización. El desarrollo de cáncer es una de las complicaciones más serias en EC e incluye carcinomas gastrointestinales y linfomas no-Hodgkin, particularmente el linfoma de células T asociado a enteropatía, que se observa casi exclusivamente en estos pacientes. Los mecanismos moleculares subyacentes al origen de tumores en EC son desconocidos, siendo los estudios genéticos una herramienta valiosa para comprender la biología de las neoplasias asociadas a esta patología. La carcinogénesis involucra la adquisición de múltiples cambios genéticos que generan un entorno de inestabilidad genómica, la cual a su vez acelera la acumulación de mutaciones subsecuentes. Se reconocen dos modos principales de desestabilización del genoma: la inestabilidad de microsatélites y la inestabilidad cromosómica (CIN). La revisión de las anormalidades genéticas reportadas en EC, enfermedad refractaria y los tumores asociados, sugiere que el fenotipo CIN está implicado en la transformación maligna. Asimismo, recientemente encontramos que un grupo de pacientes no tratados exhiben inestabilidad genómica a nivel nucleotídico en microsatélites específicos, demostrando alteraciones moleculares en células celíacas no malignas. La mayoría de los estudios genéticos sustentan el rol de la inflamación

crónica en la inducción de inestabilidad genómica y el origen de tumores en los pacientes en riesgo.

**Palabras claves:** enfermedad celíaca, cáncer, alteraciones genéticas, inestabilidad genómica, reordenamientos cromosómicos, inestabilidad de microsatélites.

## Genetic alterations, genomic instability and cancer in celiac disease

### Summary

Celiac disease (CD) is a common autoimmune disorder characterized by intestinal inflammation and mucosal atrophy triggered by dietary gluten in genetically predisposed individuals. Although, most patients improve with a gluten-free diet, a small percentage (2-5%) develops refractoriness or pre- and malignant complications. Malignancies are the most serious complications of CD, including gastrointestinal carcinomas and non-Hodgkin lymphoma, particularly Enteropathy-type T-cell lymphoma, a rare high-grade T-cell non-Hodgkin lymphoma of the small intestine, almost exclusively observed in CD patients. The molecular basis behind cancer development in CD is not known. To really understand CD-cancer biology it is important to know all of its genetic and genomic alterations. Carcinogenesis involves the acquisition of multiple genetic changes that create a background of genetic instability which accelerate the accumulation of subsequent mutations. Two major modes of genome destabilization have been recognized: microsatellite instability and chromosome instability (CIN). A review of genetic abnormalities reported in CD, refractory sprue or CD-associated tumors, suggests that a CIN phenotype is implied in malignant transformation in CD. Moreover, our recent findings showing that a group of untreated CD patients exhibits genomic instability at nucleotide level, affecting specific microsatellite loci, provides evi-

### Correspondencia:

Ariela F Fundia  
Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina. Pacheco de Melo 3081, (1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.  
Teléfono: 005411-4805 5759 (ext. 241/291)  
Fax: 005411 4803 9475  
E-mail: affundia@hematologia.anm.edu.ar

*dence of molecular alterations in non-malignant CD cells. In conclusion, most genetic studies, point to the role of chronic inflammation in the induction of genomic instability and malignant emergence in at-risk individuals.*

**Key words:** *Celiac disease, cancer, genetic alterations, genomic instability, chromosome rearrangements, microsatellite instability.*

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune frecuente, caracterizada por una inflamación crónica de la parte proximal del intestino delgado debida a una respuesta inapropiada de las células T ante la ingesta de gluten, en individuos genéticamente predispuestos.<sup>1</sup> La celiaquía se puede presentar en personas de todas las edades y aunque se suele diagnosticar en la infancia, en países desarrollados se diagnostica cada vez más en adultos. Es considerada uno de los desórdenes crónicos más comunes en Occidente. Se estima que la enfermedad afecta al 1% de la población caucásica, habiéndose descrito en Argentina una prevalencia general de 1:167 y el doble de predominancia en mujeres y asintomáticos.<sup>2,3</sup> Si bien se especula que la enfermedad está considerablemente sub-diagnosticada, en la actualidad se está observando un aumento en el número de pacientes diagnosticados previa aparición de los síntomas clínicos debido a una mayor difusión de los exámenes precoces. Se la considera una patología relativamente benigna a pesar de ser responsable de un amplio espectro de síntomas intestinales y extraintestinales, como diarrea crónica, retraso del crecimiento o del desarrollo infantil y fatiga. El único tratamiento eficaz es realizar de por vida una dieta estricta libre de gluten y permitir la regeneración de las vellosidades intestinales.<sup>4</sup>

La etiología de la EC es desconocida. Es un desorden genético multifactorial en el que la interacción entre un factor ambiental desencadenante, el gluten, y genes predisponentes principalmente los genes HLA-DQ2/8, inducen la inflamación intestinal y enteropatía caracterizada por atrofia de las vellosidades que recubren el intestino, interferencias en la absorción de nutrientes e infiltración de linfocitos intraepiteliales (LIEs). Los estudios genéticos indican la participación de múltiples genes, tanto HLA como no-HLA, en la susceptibilidad a este desorden. El rol de los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 es bien conocido ya que alrededor del 90% de los pacientes celíacos presentan expresión del heterodímero

HLA-DQ2 (codificado por DQA1\*05 y DQB1\*02), en tanto que el 5-10% de los casos restantes muestran el heterodímero HLA-DQ8 (DQA1\*03 y DQB1\*0302).<sup>5</sup> El análisis de estos genes tiene relevancia clínica ya que su ausencia permite excluir el diagnóstico de EC. La presencia de los alelos HLA-DQ2/8 en la población normal indica que la expresión de estas moléculas es necesaria pero no suficiente para que se desarrolle la enfermedad, habiéndose demostrado que su contribución real al componente genético de EC es menor del 50%.<sup>6</sup> Se han identificado varios genes no-HLA que también pueden contribuir al desarrollo de esta patología, pero su rol no ha sido aún confirmado. Particularmente, se identificaron varias regiones de susceptibilidad en los cromosomas 2, 5, 6, 9, 15 y 19, comentados por Wolters y Wijmenga,<sup>7</sup> revelando la complejidad de la enfermedad. Actualmente se reconocen cuatro regiones de susceptibilidad que incluyen: CELIAC1 (6p21.3) portadora de los genes HLA-DQ2/8, CELIAC2 (5q31-q33), CELIAC3 (2q33), donde se ubica al gen CTLA4 y CELIAC4 (19p13.1) que contiene el gen MYO9B. Asimismo, se ha sugerido que la etiología de la EC involucraría principalmente a los genes HLA y varios genes de bajo riesgo que tendrían una función en la barrera intestinal y el sistema inmune.<sup>7</sup> Posiblemente los genes no-HLA desempeñan un rol adicional modulando la respuesta inmune al gluten.

La mayoría de los pacientes presentan una mejoría clínica e histológica con la dieta sin gluten, pero un pequeño porcentaje de los mismos (2-5 %) pueden sufrir diversas complicaciones, incluyendo refractariedad y desarrollo preneoplásico o malignización.<sup>6,8,9</sup> La magnitud exacta del riesgo de cáncer en EC ha sido difícil de cuantificar, aceptándose actualmente que los pacientes tienen un riesgo aumentado a desarrollar diferentes tumores en el tracto gastrointestinal.<sup>6,8</sup> Los mecanismos etiológicos subyacentes al desarrollo maligno asociado a EC e incluso, los eventos involucrados en el proceso de transformación en el intestino, son aún poco conocidos. Se han propuesto varios mecanismos posibles implicados, incluyendo la estimulación constante de los linfocitos intraepiteliales por el gluten, respuestas inmunes impropias, inflamación crónica y la adquisición de anomalías genéticas así como de inestabilidad genómica.<sup>10-15</sup>

### Complicaciones malignas en enfermedad celíaca

La EC es una condición asociada a diversas com-

plicaciones, incluyendo un riesgo aumentado de cáncer y mortalidad.<sup>6,8,9,15-20</sup> En general, se ha reportado una alta incidencia de cáncer en pacientes adultos, incluyendo linfomas no-Hodgkin (LNH) de células B o T que pueden ser intestinales o extraintestinales; adenocarcinoma de esófago y orofaríngeo; y tumores de intestino delgado y colon del sistema hepatobiliar y de páncreas.<sup>21-23</sup> En el trabajo pionero de Holmes y col,<sup>4</sup> se demostró que los pacientes celíacos tienen doble riesgo relativo de desarrollar cáncer, con un incremento de 10 veces para ciertos carcinomas gastrointestinales y de 43 veces para los linfomas. En este mismo trabajo además se encontró que la adherencia a una dieta estricta libre de gluten por 5 años puede prevenir o reducir los riesgos de malignidad, mientras que la probabilidad de desarrollo neoplásico está significativamente incrementada en los pacientes que no adhieren a la misma.<sup>4,24</sup> Trabajos más actuales proporcionaron valores menores con un riesgo general de cáncer moderadamente incrementado (1,3 veces)<sup>21</sup> y un aumento de 3 a 6 veces para LNH.<sup>17,21-23,25</sup> Sin embargo, el riesgo asociado al desarrollo de adenocarcinoma de intestino delgado permanece aumentado 10 veces, siendo para cáncer de esófago de 4.2, cáncer orofaríngeo 2.3 y cáncer colorectal 1.5.<sup>18,21</sup> Por otro lado, Peters y col,<sup>26</sup> establecieron que la probabilidad de desarrollar LNH está 18 veces aumentada, mientras que Card y col,<sup>27</sup> también acordaron que correspondería al menor valor estimado. Recientemente, un estudio multicéntrico europeo reportó un riesgo significativamente aumentado con un *Odds Ratio* (OR) de 2,6 para desarrollar LNH, sobre todo para dos tipos infrecuentes: LNH de intestino delgado (OR: 11.8) y LNH de células T asociado a enteropatía (LTAE), (OR: 28).<sup>18</sup> El LTAE es un tipo raro de linfoma de células T muy agresivo y prácticamente exclusivo de EC, presentándose casi 20 veces más en estos pacientes.<sup>17,19,22,23</sup> Se localiza principalmente en intestino delgado,<sup>8</sup> originándose a partir de las células T, específicamente del compartimiento de linfocitos intraepiteliales.<sup>6,15</sup>

Además de cáncer, recientemente se describieron dos complicaciones pre-malignas, EC refractaria de Tipo II y yeyunitis ulcerativa, que pueden progresar a linfoma.<sup>8,19</sup> Aproximadamente el 5% de los pacientes pueden desarrollar refractariedad, definida por los síntomas persistentes y atrofia de las vellosidades que no responden a la dieta sin gluten.<sup>6,8,9</sup> La Enfermedad Celíaca Refractaria (ECR) se define

por una infiltración masiva del epitelio intestinal por linfocitos con citología normal, pero con reordenamiento clonal del receptor de células T y un fenotipo anormal que se parece al de la mayoría de los LTAE.<sup>28,29</sup> La ECR se puede clasificar en Tipo I, que presenta linfocitos intraepiteliales (LIEs) de fenotipo normal (CD3+, CD8+), o Tipo II, con expansión clonal de una población de LIEs aberrante (CD3+, CD8-). La expansión de LIEs puede estar relacionada a la sobre-expresión de interleukina-15 por el epitelio.<sup>30,31</sup> La identificación de una población clonal anormal de LIEs se asocia a un riesgo elevado de yeyunitis ulcerativa y LTAE.<sup>23,28,29</sup> La ECR podría ser la manifestación inicial de un LTAE, siendo entonces considerada como una condición neoplásica. Aproximadamente el 40% de los casos con ECR desarrollan un linfoma de alto grado en intestino delgado o en otra localización.<sup>16</sup> Debido al alto riesgo a desarrollar LTAE, se define la ECR como linfoma intraepitelial críptico y posiblemente representa el primer paso en la transformación maligna de los linfocitos en EC.<sup>15,32</sup>

Asimismo, la mortalidad de los pacientes celíacos está aumentada respecto de la población general.<sup>25,26,33</sup> Metzger y col, reportaron una tasa de mortalidad estandarizada de todas las causas de muerte de 2,53 (CI del 95%, 1,50-4,25) con una mortalidad incrementada debido a neoplasias malignas.<sup>33</sup> Incluso, se ha observado que la asociación entre todas las causas de mortalidad y EC permanece significativamente aumentada después del año de diagnóstico.<sup>25</sup>

### Mecanismos de oncogénesis: inestabilidad genómica y fenotipo mutador

El cáncer humano resulta de la acumulación secuencial de múltiples mutaciones en oncogenes, genes supresores de tumor y genes de estabilidad<sup>34</sup> sugiriendo que el genoma de las células neoplásicas es inestable y que dicha inestabilidad promueve la adquisición de una amplia gama de mutaciones durante el proceso de malignización.<sup>35</sup> La presencia de un genoma inestable en las células tumorales desempeña un papel importante en el desarrollo neoplásico en seres humanos y sirve para crear un entorno permisivo que facilita el origen de nuevas alteraciones de genes carcinogénicos que participan en el control de la división, diferenciación y/o muerte celular. Si bien los mecanismos responsables de la formación del tumor son aún discutidos, se ha sugerido que la expresión de un fenotipo mutador promueve la ad-

quisición de nuevas mutaciones aleatorias debido a la alteración de los genes que garantizan la integridad del ADN, tales como los que intervienen en la replicación y en la reparación del ADN.<sup>35</sup> La hipótesis del fenotipo mutador se ha ampliado para incluir una extensa variedad de mutaciones que inducen otras alteraciones que generan inestabilidad por diferentes mecanismos, los cuales involucran defectos en la reparación del ADN, en la segregación cromosómica y en los puntos de control del ciclo celular.<sup>36</sup> Por otro lado, la hipótesis de la selección clonal propone que una tasa de mutación normal seguida de múltiples ciclos de selección y expansión de las células mutadas es responsable de la transformación maligna.<sup>37</sup> Si bien las vías carcinogénicas involucradas en ambas hipótesis son independientes, no son mutuamente excluyentes. Ambas contribuyen en forma concurrente ya que el desarrollo neoplásico puede implicar una mutación inicial y por mecanismos de selección y expansión aumentarían las mutaciones subsecuentes.<sup>36</sup>

### **Tipos de inestabilidad genómica en cáncer humano**

Se reconocen dos mecanismos principales generadores del fenotipo mutador: la inestabilidad cromosómica (CIN, *Chromosomal Instability*), característica de la mayoría de las neoplasias humanas; y la inestabilidad de microsatélites (MSI, *Microsatellite Instability*), exclusiva de un pequeño grupo de tumores.<sup>38</sup> El fenotipo CIN se asocia a la presencia de diversos tipos de alteraciones cromosómicas tales como aneuploidías, alteraciones cromosómicas estructurales o desbalances alélicos asociados a la pérdida de heterocigosis (LOH).<sup>38,39</sup> Otras formas de expresión de CIN incluyen niveles incrementados de roturas cromosómicas espontáneas o de intercambio de cromátidas hermanas, asociaciones teloméricas, acortamiento telomérico y expresión de sitios frágiles.<sup>12,13,40,41</sup> Virtualmente casi todas las neoplasias humanas se caracterizan por presentar CIN y generalmente estos tumores son aneuploides. Se ha demostrado que la presencia de CIN estaría significativamente asociada a mal pronóstico.<sup>42</sup> Por otro lado, se ha propuesto que CIN promueve la iniciación del tumor ya que puede ser detectada en etapas tempranas de la tumorigénesis.<sup>43</sup> Debido a la compleja naturaleza de este fenotipo, los mecanismos moleculares subyacentes aún no han sido bien definidos. Las causas primarias involucradas en CIN pa-

recen ser defectos en la segregación cromosómica, regulación de los puntos de control del ciclo celular y la reparación de daño en el ADN.<sup>44</sup>

El fenotipo MSI se asocia a un aumento en la tasa de mutación puntual espontánea de 100 a 1000 veces<sup>45</sup> que se evidencia por la acumulación de mutaciones somáticas en secuencias repetitivas de ADN denominadas microsatélites o STR (*Short Tandem Repeats*). Los microsatélites son secuencias polimórficas de ADN no codificante (de 1 a 6 pares de bases) repetidas en tándem (aproximadamente 10 a 50 veces) dispersas en el genoma. La MSI se caracteriza por cambios en la longitud de un microsatélite debido a la amplificación o la delección de la unidad de repetición, llevando a variaciones en el número de copias del segmento repetido en el ADN tumoral, comparado con el tejido morfológicamente normal del mismo individuo.<sup>38,46-50</sup> La MSI es causada por deficiencias en el sistema de reparación de bases mal apareadas o apareamientos erróneos (MMR, *Mismatch Repair*), lo cual impide la reparación de errores de replicación (RER+, *Replication Error*) que ocurren normalmente en secuencias repetitivas de ADN.<sup>46-50</sup> La falla en el sistema MMR se origina por mutaciones germinales o silenciamiento inducido por metilación de los genes MMR. Si bien, cualquiera de estos 7 genes (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2, hPMS1, hMLH3, y EXO1) pueden estar alterados, las mutaciones en hMLH1, hMSH2 y hMSH6 son las más frecuentes.<sup>51</sup>

Teniendo en cuenta el número de microsatélites inestables, se definen tres categorías: alta-frecuencia de MSI (MSI-H, *MSI-high*) cuando más del 30% de los microsatélites son inestables, baja frecuencia (MSI-Low) cuando el 30% o menos de los microsatélites tienen alteraciones, y el grupo de pacientes llamado microsatélite-estable (MSS) que no tienen STR afectados.<sup>49</sup> La mayoría de los casos con cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC, *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma*) presentan MSI-H con mutaciones de línea germinal en hMSH2 y hMLH1, mientras que el 10-30% de los tumores colorrectales esporádicos presentan MSI inducida por la metilación del promotor del gen hMLH1.<sup>46-48</sup> Además, se ha detectado MSI en otros tumores esporádicos de la "familia HNPCC", tales como recto, endometrio uterino y ovario.<sup>49,50</sup> También se han referido diferentes grados de MSI en una proporción sustancial (2% a 50%) de tumores esporádicos no pertenecientes al "espectro HNPCC", indicando que los genes MMR podrían

estar involucrados de un modo u otro en la patogénesis de diversos tumores humanos.<sup>49,50</sup>

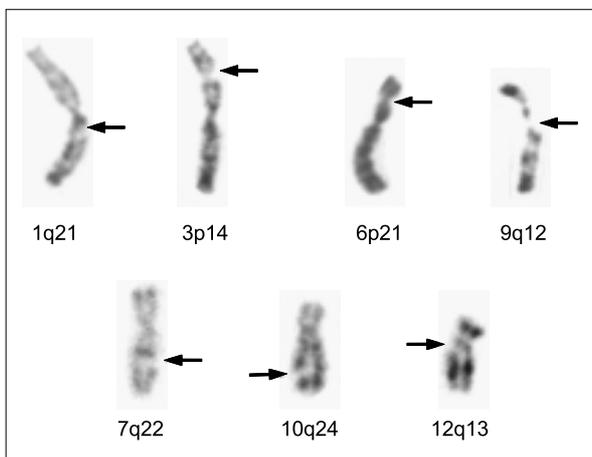
### Inestabilidad genómica y alteraciones génicas en enfermedad celíaca

El desarrollo del cáncer humano es consecuencia de la inestabilidad del genoma que induce múltiples mutaciones en genes que participan en el control de la división, diferenciación y/o muerte celular. Los dos tipos de inestabilidad genómica parecen representar mecanismos mutacionales diferentes y excluyentes pero, sin embargo, ambos son representativos del fenotipo mutador. Los tumores CIN, generalmente son aneuploides, tienen numerosas alteraciones cromosómicas y no presentan MSI, mientras que la mayoría de los tumores con MSI y mutaciones en los genes MMR generalmente son diploides y casi no tienen anomalías cariotípicas.<sup>38</sup> Las evidencias disponibles hasta la fecha indican que el primer mecanismo estaría involucrado en la transformación maligna en EC. Nuestro grupo realizó el primer estudio citogenético en sangre periférica de pacientes celíacos adultos antes de iniciar el tratamiento encontrando frecuencias incrementadas de aberraciones cromosómicas espontáneas distribuidas en forma no aleatoria (Figura 1).<sup>12</sup> En un trabajo posterior hemos establecido que dicha inestabilidad afecta sobre todo sitios frágiles y puntos de ruptura de reordenamientos cromosómicos específicos de linfomas<sup>13</sup> sugiriendo que la EC presenta CIN, posiblemente relacionada con la alta incidencia de

cáncer. Kolaček y col,<sup>14</sup> también observaron un aumento de aberraciones cromosómicas espontáneas en niños con EC no tratada y con otras enteropatías inflamatorias. Con el seguimiento de los pacientes este grupo mostró que la frecuencia de alteraciones cromosómicas disminuye con la dieta libre de gluten, señalando que la inflamación crónica del intestino es responsable de la inducción de CIN y del origen de malignidades en EC.<sup>52</sup> Otro marcador de CIN, el acortamiento telomérico, fue observado también por nuestro grupo, en mucosa de intestino delgado de pacientes celíacos confirmando a nivel molecular el fenotipo CIN en esta enfermedad.<sup>53</sup> Recientemente, mediante el análisis de microsatélites en biopsias de intestino delgado hemos encontrado que un grupo de pacientes celíacos exhibe MSI de bajo grado y LOH en diferentes regiones, confirmando nuestros hallazgos previos. El microsatélite TP53 presentó mayor frecuencia de LOH indicando que podría ser un mecanismo frecuente de inactivación de este gen supresor de tumor en esta patología. Los resultados encontrados evidencian dos grupos de pacientes, con y sin inestabilidad a nivel nucleotídico, los cuales representan subtipos genómicamente diferentes que podrían tener distinta evolución clínica.<sup>54</sup>

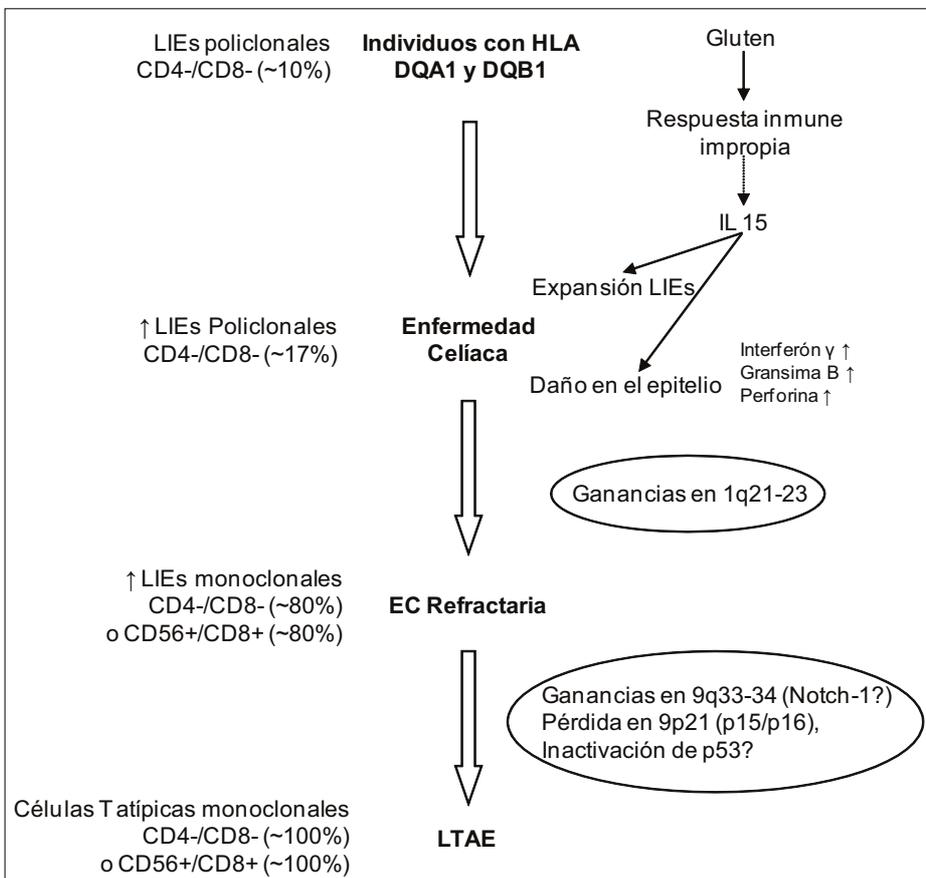
Por otro lado, trabajos recientes mostraron la existencia de diversas anomalías genéticas en pacientes con refractariedad o neoplasias asociadas a EC. El estudio citogenético de clones de células T inmunofenotípicamente anormales en EC refractaria reveló la presencia de trisomía parcial de la región 1q22-q44, sugiriendo que la ganancia del cromosoma 1q podría ser un evento temprano durante la transformación linfoide relacionada a EC.<sup>55</sup> Mediante hibridación genómica comparada se encontraron múltiples desbalances cromosómicos en LTAE, incluyendo más frecuentemente la ganancia de 9q33-q34. También se observaron ganancias recurrentes en 1q32, 5q35, 7q22, 8q24 y pérdidas recurrentes en 8p22-p23, 9p21, 13q22 y 18q22.<sup>56</sup> El análisis de microsatélites en LTAE permitió identificar amplificación de la región 9q34 que contiene los genes *c-abl* y *Notch-1*, LOH en el microsatélite TP53 y baja frecuencia de MSI.<sup>57</sup> Obermann y col,<sup>58</sup> evaluaron casos con LTAE encontrando deleciones frecuentes en 9p21 y pérdida de la expresión de p16 indicando la inactivación de este gen supresor de tumor. Por otro lado, en adenocarcinomas de pacientes celíacos se observó alta frecuencia de MSI y defectos en los genes MMR asociados a la inflamación

**Figura 1.** Anomalías cromosómicas espontáneas no aleatorias identificadas con técnica de Bandeado G secuencial en pacientes con enfermedad celíaca, reportadas por Fundia y col, 1994.<sup>12</sup>



crónica del intestino.<sup>59</sup> Recientemente, Isaacson y Du<sup>15</sup> propusieron que el desarrollo de LTAE es un proceso en múltiples etapas que se origina a partir de la EC por expansión clonal de linfocitos T neoplásicos monoclonales que emergen de LIEs en la EC refractaria y que finaliza en el desarrollo del linfoma (Figura 2). La génesis y expansión de la población de células T monoclonales neoplásica involucra respuestas inmunes impropias al gluten y la adquisición de anomalías genéticas. La expresión de IL15, que está aumentada en el epitelio intestinal en EC, puede estimular la supervivencia y expansión de células T intraepiteliales anormales clonales (CD4- y CD8+, o CD8+ y CD56+) de los pacientes con EC refractaria. La IL15 también puede inducir la secreción de interferón  $\gamma$  a través de la inducción de gransima B y perforina, que son parcialmente responsables de los cambios enteropáticos observados en EC. Si bien los eventos genéticos subyacentes al desarrollo de LTAE no son muy conocidos, se han identificado frecuentemente ganancias en 9q33–34, 5q34–35, y 1q21–23 y deleciones en 13q31 y 9p21, siendo la ganancia en 1q21–23 un evento temprano en el desarrollo del linfoma.<sup>15</sup>

Las anomalías genéticas reportadas en EC así como en los tumores asociados a este desorden permiten suponer que el fenotipo CIN indudablemente tiene un importante rol durante la transformación maligna. La mayoría de los estudios genéticos, conforme a lo sugerido previamente por Kolaček y col,<sup>52</sup> indican que la inflamación crónica observada en este desorden estaría relacionada con la inducción de inestabilidad genómica y el origen de tumores. Nuestros resultados recientes<sup>54</sup> demuestran la existencia de auténticas alteraciones moleculares en células no-malignas de pacientes no tratados con EC que evidencian un mecanismo de inestabilidad genómica específico de CIN. Posiblemente, la presencia de un defecto genético a nivel nucleotídico podría generar un entorno de mayor susceptibilidad facilitando los mecanismos necesarios para la transformación maligna en aquellos individuos con mayor riesgo de consecuencias adversas. Resulta necesario el desarrollo de nuevos trabajos de investigación básica que permitan caracterizar mejor las alteraciones genéticas implicadas en la EC a fin de comprender los mecanismos esenciales involucrados en el desarrollo maligno en esta patología.



**Figura 2.** Desarrollo secuencial de LTAE. El porcentaje entre paréntesis indica la proporción aproximada de LIEs CD4- y CD8- o CD8+ y CD56+ en diferentes estadios clínico-patológicos del desarrollo de LTAE. La figura fue adaptada a partir del trabajo de Isaacson y Du, 2005.<sup>15</sup>

## Referencias

- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-354.
- Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-S67.
- Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700-2704.
- Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease-effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-338.
- Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-350.
- Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-1743.
- Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103:190-195.
- Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:401-412.
- Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413-424.
- Key T. Micronutrients and cancer aetiology: the epidemiological evidence. *Proc Nutr Soc* 1994;53:605-614.
- Green PH, Jabri B. Celiac disease and other precursors to small bowel malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:625-639.
- Fundia AF, Gonzalez Cid MB, Bai J, Gómez JC, Mazure R, Vazquez H, Larripa I, Slavutsky I. Chromosome instability in lymphocytes from patients with celiac disease. *Clin Genet* 1994;45:57-61.
- Fundia A, Gomez JC, Maurino E, Boerr L, Bai JC, Larripa I, Slavutsky I. Chromosome instability in untreated adult celiac disease patients. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:82-84.
- Kolaček S, Petkovic I, Booth IW. Chromosome aberrations in coeliac and non-coeliac enteropathies. *Arch Dis Child* 1998;78:466-468.
- Isaacson PG, Du MQ. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005;205:255-274.
- Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000;356:203-208.
- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79-S86.
- Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E, Schweizer JJ, Abuzakouk M, Szajewska H, Hallert C, Farré Masip C, Holmes GK. Biomed Study Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin Lymphoma. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:187-194.
- Al-toma A, Verbeek WHM, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and Enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation single-centre experience. *Gut* 2007;56:1373-1378.
- Anderson LA, McMillan SA, Watson RG, Monaghan P, Gavin AT, Fox C, Murray LJ. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or "gluten sensitivity". *World J Gastroenterol* 2007;13:146-151.
- Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekobom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-1435.
- Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-195.
- Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekobom A, Askling J. Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005;54:54-59.
- Lewis HM, Reunala TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, Evans D, Fry L. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;135:363-367.
- West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716-719.
- Peters U, Askling J, Gridley G, Ekobom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:1566-1572.
- Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:769-775.
- Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, Burtin ML, Guy-Grand D, Bouhnik Y, Modigliani R, Barbier JP, Macintyre E, Brousse N, Cerf-Bensussan N. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998;114: 471-481.
- Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, Patey Mariaud-de Serre N, Leborgne M, Grosdidier E, Le Bihan C, Macintyre E, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Brousse N. Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut* 2003;52:205-211.
- Mention JJ, Ben Ahmed M, Bègue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, Colombel JF, Cugnenc PH, Ruemmele FM, McIntyre E, Brousse N, Cellier C, Cerf-Bensussan N. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-745.
- Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, Raulet DH, Lanier LL, Groh V, Spies T, Ebert EC, Green PH, Jabri B. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-366.
- Verkarre V, Romana SP, Cellier C, Cerf-Bensussan N.

- Gluten free diet, chromosomal abnormalities and cancer risk in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol* 2004;38: 140-142.
33. Metzger MH, Heier M, Maki M, Bravi E, Schneider A, Lowell H, Illig T, Schuppan D, Wichmann HE. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989-1998. *Eur J Epidemiol* 2006;21:359-365.
  34. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10:789-799.
  35. Loeb LA. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 2001;61:3230-3239.
  36. Beckman RA, Loeb LA. Efficiency of carcinogenesis with and without a mutator mutation. *PNAS* 2006;103:14140-14145.
  37. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194:23-28.
  38. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in human cancers. *Nature* 1998;396:643-649.
  39. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, Murphree AL, Strong LC, White RL. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983;305:779-784.
  40. Hagmar L, Bonassi S, Strömberg U, Brøgger A, Knudsen LE, Norppa H, Reuterwall C. Chromosomal aberrations in lymphocytes predicts human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res* 1998;58:4117-4121.
  41. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*. 2001;107:67-77.
  42. Carter SL, Eklund AC, Kohane IS, Harris LN, Szallasi Z. A signature of chromosomal instability inferred from gene expression profiles predicts clinical outcome in multiple human cancers. *Nat Genet* 2006;38:1043-1048.
  43. Shih IM, Zhou W, Goodman SN, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 2001;61:818-822.
  44. Wang Wang Z, Cummins JM, Shen D, Cahill DP, Jallepalli PV, Wang TL, Parsons DW, Traverso G, Awad M, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Willson JK, Markowitz SD, Goldberg ML, Karess R, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE, Lengauer C. Three classes of genes mutated in colorectal cancers with chromosomal instability. *Cancer Res* 2004;64:2998-3001.
  45. Malkhosyan S, McCarty A, Sawai H, Perucho M. Differences in the spectrum of spontaneous mutations in the HPRT gene between tumor cells of the microsatellite mutator phenotype. *Mutat Res* 1996;316:249-259.
  46. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveals a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558-561.
  47. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, Petersen GM, Kinzler KW, Vogelstein B, de la Chapelle A. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-816.
  48. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816-819.
  49. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for Cancer Detection and Familial Predisposition: Development of International Criteria for the Determination of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-5257.
  50. Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1174-1179.
  51. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovicova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Peltomäki P, Kolodner RD, Nilbert M, Lindblom A. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:291-299.
  52. Kolaček S, Jadresin O, Petković I, Misak Z, Sonicki Z, Booth IW. Gluten-free diet has a beneficial effect on chromosome instability in lymphocytes of children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:177-180.
  53. Cottliar A, Palumbo M, La Motta G, de Barrio S, Crivelli A, Viola M, Gómez JC, Slavutsky I. Telomere length study in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2727-2731.
  54. Fundia AF, Cottliar AS, La Motta G, Crivelli A, Gómez JC, Slavutsky IR, Larripa IB. Analysis of genomic instability in adult-onset celiac disease patients by microsatellite instability and loss of heterozygosity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1159-1166.
  55. Verkarre V, Romana SP, Cellier C, Asnafi V, Mention JJ, Barbe U, Nusbaum S, Hermine O, Macintyre E, Brousse N, Cerf-Bensussan N, Radford-Weiss I. Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue. *Gastroenterology* 2003;125:40-46.
  56. Zettl A, deLeeuw R, Haralambieva E, Mueller-Hermelink HK. Enteropathy-Type T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2007;127:701-706.
  57. Baumgärtner AK, Zettl A, Chott A, Ott G, Müller-Hermelink HK, Starostik P. High frequency of genetic aberrations in enteropathy-type T-cell lymphoma. *Lab Invest* 2003;83:1509-1516.
  58. Obermann EC, Diss TC, Hamoudi RA, Munson P, Wilkins BS, Camozzi ML, Isaacson PG, Du MQ, Dogan A. Loss of heterozygosity at chromosome 9p21 is a frequent finding in enteropathy-type T-cell lymphoma. *J Pathol* 2004;202:252-262.
  59. Potter DD, Murray JA, Donohue JH, Burgart LJ, Nagorney DM, van Heerden JA, Plevak MF, Zinsmeister AR, Thibodeau SN. The role of defective mismatch repair in small bowel adenocarcinoma in celiac disease. *Cancer Res* 2004;64:7073-7077.