

## Contribuição genética para o entendimento da fisiopatologia da doença de crohn

### Genetic contribution to understanding the pathophysiology of crohn's disease

DOI:10.34119/bjhrv5n2-202

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

#### **Luís Fernando Lipka Insfran**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Três Lagoas -MS

Endereço: UFMS/CPTL - UNID II - Av. Ranulpho Marques Leal, 3484, CEP: 79613-000

Três Lagoas – MS, Brasil

E-mail: luis.fernando.ufms@gmail.com

#### **Paulo Roberto da Silva Couto**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Três Lagoas -MS

Endereço: UFMS/CPTL - UNID II - Av. Ranulpho Marques Leal, 3484, CEP: 79613-000

Três Lagoas – MS, Brasil

E-mail: prsc100@hotmail.com

#### **Edis Belini Junior**

Doutor em Genética

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Três Lagoas - MS

Endereço: UFMS/CPTL - UNID II - Av. Ranulpho Marques Leal, 3484, CEP: 79613-000

Três Lagoas – MS, Brasil

E-mail: belini.junior@ufms.br

### **RESUMO**

A Doença de Crohn (DC) integra o grupo das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) e apresenta aspectos multifatoriais, os quais dificultam a correta compreensão de sua fisiopatologia. Apesar de forte componente genético de susceptibilidade, com mais de 200 loci associados, esse explica apenas 1/3 dos eventos, evidenciando a relevância de outros fatores. Assim, objetivou-se avaliar a relação entre a genética, fisiopatologia e a ocorrência da DC. Foi realizada uma revisão bibliográfica na base de dados MEDLINE, utilizando os descritores “*Crohn's disease*”, “*Genetic Markers*” e “*Pathology*”, no período de 2016 a 2021. Foram encontrados 35 artigos, dos quais 18 foram selecionados para compor esse estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dentre os distúrbios genéticos associados à etiologia complexa da DC, destacam-se: redução de peptídeos intestinais com função de barreira antimicrobiana, desenvolvimento de microbiota pró-inflamatória, polimorfismos nos genes *NOD2*, *ATG16L1* e *IRGM* relacionados à autofagia e miRNAs desregulados (ex: miR-100, miR-142-3p e miR-146a). Tais fatores contribuem para o estado inflamatório do trato gastrointestinal e possivelmente para a carcinogênese. Têm sido encontrados padrões de metilação específico na DC com diferentes locais de metilação alterada (*VMP1*, *CARD9*, *WNT2B*), incluindo genes relevantes do sistema imune adaptativo e inato (*TNFSF4*, *ITGB2*), todos associados a sua etiofisiopatogenia. Conclui-se que as produções científicas entre 2016 e

2021 resultaram em avanços relevantes para a compreensão da fisiopatologia da DC, mas sua etiologia e patogênese, apesar das diversas teorias propostas, permanecem desconhecidas e muitos aspectos ainda necessitam de investigação.

**Palavras-chave:** doença de crohn, marcadores genéticos, fisiopatologia.

## ABSTRACT

Crohn's Disease (CD) is part of the group of Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and has multifactorial aspects, which make it difficult to correctly understand its pathophysiology. Despite the strong genetic component of susceptibility, with more than 200 associated loci, this explains only 1/3 of the events, showing the relevance of other factors. Thus, the objective was to evaluate the relationship between genetics, pathophysiology and the occurrence of CD. A literature review was carried out in the MEDLINE database, using the descriptors "Crohn's disease", "Genetic Markers" and "Pathology", in the period from 2016 to 2021. 35 articles were found, of which 18 were selected to compose this study according to the inclusion and exclusion criteria. Among the genetic disorders associated with the complex etiology of CD, the following stand out: reduction of intestinal peptides with an antimicrobial barrier function, development of pro-inflammatory microbial, polymorphisms in the *NOD2*, *ATG16L1* and *IRGM* genes related to autophagy and dysregulated miRNAs (ex: miR-100, miR-142-3p e miR-146a). These factors contribute to the inflammatory state of the gastrointestinal tract and possibly to carcinogenesis. Specific methylation pattern has been found in DC with different altered methylation sites (*VMPI*, *CARD9*, *WNT2B*), including relevant genes of the adaptive and innate immune system (*TNFSF4*, *ITGB2*), all associated with its etiopathogenesis. Concludes that the scientific productions between 2016 and 2021 resulted in relevant advances for the understanding of the pathophysiology of CD, but its etiology and pathogenesis, despite the different theories proposed, remain unknown and many aspects still need to be investigated.

**Keywords:** crohn's disease, genetic markers, physiopathology.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) compõem um grupo de patologias inflamatórias crônicas, de etiologia complexa e que apresentam manifestações clínicas distintas no trato gastrointestinal. Dentre as DII, destacam-se a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). Em termos gerais, a RCU é definida por uma atividade inflamatória limitada ao cólon e caracterizada por um acometimento difuso da mucosa, enquanto a DC pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal com lesão transmural dos órgãos (KOZUCH, 2008). Além disso, os portadores de DII apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de câncer colorretal (WAN, 2021).

Essas duas principais síndromes possuem importantes diferenças histológicas e clínicas que influenciam em seus diagnósticos e, por consequência, tratamentos. Entretanto, até 5% dos pacientes com DII após avaliação clínica, radiológica, endoscópica e histológica são classificados como portadores de colite indeterminada por apresentarem aspectos

concomitantes tanto da DC quanto da RCU, o que pode representar um desafio para a condução desses casos (CARTER, 2004; SIEW, 2013).

A DII se apresenta como uma epidemia mundial emergente e suas taxas de incidência e prevalência variaram muito de acordo com a região geográfica (ZHOU *et al.*, 2017). Apresenta incidência mais acelerada em países recém-industrializados da Ásia e América do Sul e mantém uma crescente prevalência superior a 0,3% em alguns países ocidentais, como EUA, países da Europa, Austrália e Nova Zelândia. No Brasil, estima-se que, de 1988 a 2012, as incidências da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa aumentaram em 11,1% e 14,9%, respectivamente (SIEW, 2017).

Em relação a doença de Crohn, essa é uma DII caracterizada por acometer qualquer órgão do trato gastrointestinal, preferencialmente íleo e cólon, provocando um processo inflamatório crônico de aspecto transmural e de curso remitente e recidivante, podendo ainda ser acompanhado de manifestações extraintestinais (COELHO, 2012; FERREIRA, 2021). A DC apresenta etiologia complexa e ainda mal compreendida, porém, acredita-se que haja uma interação entre susceptibilidade genética, fatores ambientais e a microbiota intestinal resultando em uma resposta imune anormal na mucosa do trato gastrointestinal, levando a um comprometimento funcional da barreira epitelial (TORRES, 2016).

Sabendo que a etiologia da DC é complexa, multifatorial e apresenta componente epidemiológico importante na população brasileira, a identificação do componente genético da DC pode trazer o entendimento de mutações em genes envolvidos na fisiopatologia, na predisposição da doença, na variabilidade clínica e na farmacogenética. Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi buscar evidências em estudos que exploram a identificação e importância de marcadores genéticos envolvidos na gênese, susceptibilidade, fisiopatologia e manifestações laboratoriais e clínicas da Doença de Crohn.

## 2 METODOLOGIA

Para isso, uma revisão integrativa da literatura foi realizada, pois tal modalidade de pesquisa trata-se de uma ferramenta que proporciona uma síntese do conhecimento já produzido e fornece subsídios para o entendimento do assunto proposto de maneira sistemática, ordenada e abrangente (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

O protocolo da revisão seguiu seis etapas, foram elas: identificação do tema e elaboração da questão norteadora; definição de critérios de inclusão e exclusão; seleção dos estudos nas bases acadêmicas; apreciação e verificação dos estudos escolhidos; discussão dos resultados e

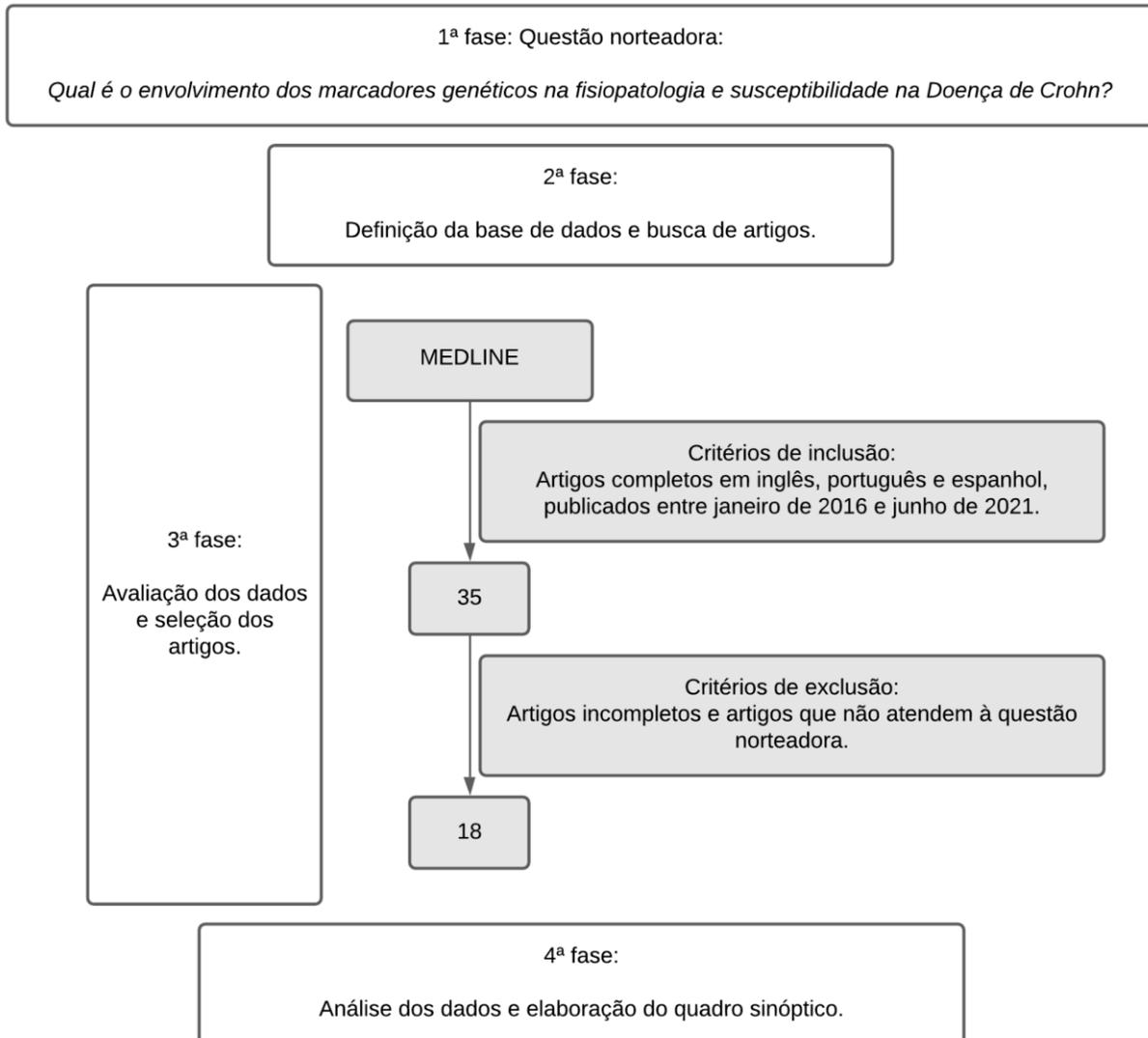
apresentação das informações seguindo a estrutura de revisão integrativa (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Para abordar a temática, foi elaborada a seguinte questão norteadora: “Qual é o envolvimento dos marcadores genéticos na fisiopatologia e susceptibilidade à Doença de Crohn?”. As buscas foram realizadas entre os meses de outubro e novembro de 2021 na base de dados MEDLINE. Para isso, foram utilizados os seguintes descritores: “Crohn Disease”, “Genetic Markers” e “Pathology” (indexados no MeSH e DeCS). As estratégias utilizadas foram elaboradas com base nos descritores utilizando o operador booleano “AND” em todas as combinações, e os filtros utilizados foram: “full text”, “from 2016/01/01 to 2021/06/01”, “english”, “portuguese” e “spanish”. Somente os artigos publicados nesse período de 66 meses foram utilizados no estudo.

Como critérios de inclusão, foram considerados os artigos completos publicados dentro do intervalo proposto e com abordagem sobre etiologia e fisiopatologia da Doença de Crohn nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão foram: artigos em outros idiomas, artigos que não atendem à questão norteadora e artigos duplicados.

A seleção de artigos foi realizada por análise dos títulos, a fim de verificar a adequação dos temas ao propósito da revisão, quando a decisão não pode ser tomada a partir dos títulos, realizou-se a leitura integral do resumo, análise dos descritores utilizados e, nos casos de dúvida, uma análise completa do estudo foi realizada.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Elaboração própria.

### 3 RESULTADOS

Foram encontrados 35 artigos na busca utilizando os descritores e filtros supracitados. 21 artigos foram selecionados com base no título para a leitura do resumo, e desses, 18 foram selecionados para a leitura na íntegra dos estudos. Após leitura criteriosa, todos os estudos foram escolhidos para compor o compilado proposto por esta revisão integrativa.

Para a demonstração clara e completa dos resultados desta revisão a fim de permitir ao leitor uma avaliação crítica dos resultados, optou-se pela elaboração de um quadro sinóptico (Tabela 1) em que os artigos foram dispostos quanto ao: Título, Autores, Ano de Publicação e Resultados Pertinentes (COOPER, 1982; GERHARDT e SILVEIRA, 2009).

Tabela 1. Quadro sinóptico dos estudos selecionados.

Base de dados: PUBMED

| Título  | Autores e Ano de Publicação            | Resultados Pertinentes  |
|---|--|---|
| <b>Altered mucosal expression of microRNAs in pediatric patients with inflammatory bowel disease</b>  | BÉRES, N. J. <i>et al.</i> 2017.       | Em pacientes pediátricos da Hungria com DC foram identificados 99 miRNAs desregulados na mucosa do cólon inflamado, 114 miRNAs com expressão alterada na região inflamada e 22 miRNAs diferencialmente expressos na mucosa intacta dos pacientes com DC em comparação aos controles. O miR-185 e miR-223 são eficientemente discriminantes entre a mucosa inflamada e a controle. A expressão de miR-20a, miR-204 e miR-221 foi elevada exclusivamente na região intacta de DC comparada ao controle. O miR-142-3p e o miR-146a apresentaram potencial como biomarcadores de diferenciação entre DC e RCU.  |
| <b>Biochemical markers, genotype, and inflammation in pediatric inflammatory bowel disease - A danish population-based Study</b>              | ZIADE, F. <i>et al.</i> 2018.          | Baixos valores séricos da albumina estão associados com a gravidade da DC. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs4986791 no gene <i>TLR-4</i> foi associado à alteração dos níveis séricos de albumina nos casos de DC e RCU.   |
| <b>Bowel location rather than disease subtype dominates transcriptomic heterogeneity in pediatric IBD</b>                                     | VENKATESWARA N, S. <i>et al.</i> 2018. | A expressão de locus de característica quantitativa (eQTL) foi embasada com dados genéticos e de transcriptomas de pacientes pediátricos com DC dos Estados Unidos e Canadá. Observou-se que a variação do transcriptoma entre os tecidos íleo e reto é de 11,6% e, entre CD e RCU, é de 1%. A expressão diferenciada de genes em tecidos específicos (íleo vs. reto) é maior do que o subtipo da doença (CD vs. RCU). As principais diferenças no transcriptoma são devido a fatores não genéticos para cada tecido ou subtipo de doença. Ao ser avaliado em tecidos inflamados (íleo inflamado vs não-inflamado), o eQTL apresentou expressão aleatória e o estado de inflamação não exacerba o efeito das variantes de eQTL na DC. |
| <b>Colonic epithelial surfactant protein D expression correlates with Inflammation in clinical colonic inflammatory bowel disease</b>         | NOXOE, A. B. <i>et al.</i> 2019.       | Demonstrou forte correlação positiva entre a expressão da proteína surfactante D (gene <i>SFTPD</i> ) e a atividade inflamatória no epitélio colônico em pacientes com DII, sem diferença significativa entre DC e RCU.   |
| <b>Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease</b>                       | RYAN, F. J. <i>et al.</i> 2020.        | Em mucosa colônica inflamada e não-inflamada de pacientes com DII (50 CD, 80 RCU e 31 controles) foram avaliados a microbiota, transcriptoma, epigenômica e genética do hospedeiro. Sugeriu que a metilação do DNA epitelial intermedeia as interações entre a microbiota colônica e a expressão do gene do hospedeiro. Além disso, concluiu que a DC e a RCU diferem quanto à composição da microbiota e perfis epigenéticos.  |
| <b>Crohn's disease candidate gene alleles predict time to progression from inflammatory B1 to stricturing B2, or penetrating B3 phenotype</b> | DROBEZ, C. P. <i>et al.</i> 2018.      | Identificou biomarcadores genéticos específicos como preditores úteis de progressão da doença em pacientes com DC. Confirmaram associações de 12 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) com a DC. Sete loci foram associados à progressão da doença, sendo o SNP rs4263839 no gene <i>TNFSF15</i> , e o rs2066847 no gene <i>NOD2</i> os mais associados ao tempo de progressão da DC.   |

- Exploring inflammatory and apoptotic signatures in distinct Crohn's disease phenotypes - Way towards molecular stratification of patients and targeted therapy** STANKOVIC, B. *et al.* 2020. Analisou as diferenças nos padrões de expressão gênica de marcadores inflamatórios e apoptóticos na mucosa intestinal de pacientes portadores de DC. Demonstrou superregulação significativa de TNF e IL6 e alterações na potência de transcrição oposta de NF-κB nas áreas de mucosa inflamada em comparação com a mucosa não inflamada.
- Genetic and environmental factors significant for the presentation and development of inflammatory bowel disease** DRAGASEVIC, S. *et al.* 2017. Considerou que variantes genéticas, juntamente com dados epidemiológicos e clínicos de pacientes com DII, podem ser potencialmente usados como preditores do curso da doença. Identificou diversas associações como: a) DC ileal isolada é mais frequente em portadores de variantes no *NOD2*; b) DC ileal e ileocólica são mais associadas com a presença de genótipos GC/CC da mutação G-174C no gene da IL-6; c) pacientes com DC e histórico familiar positivo para DII são relacionados a início precoce de doença, maior risco de cirurgia relacionada a DC e maior frequência de apendicectomia; d) paciente com DC portadores da variante 299Gly do *TLR4* possuem maior risco de cirurgia no início da doença em comparação aos portadores de *TLR4* 299A. Asp.
- Genetics and epigenetics of IBD** ANNESE, V. 2020. Apresentou as principais evidências genéticas e epigenéticas pertinentes a respeito das DII. No que diz respeito à DC, listou diversos genes envolvidos na sua fisiopatologia (*NOD2*, *ITLN1*, *ATG16L1*, *IRGM*, entre outros) e os correlacionou com o papel desempenhado ou mecanismo afetado. Também catalogou os principais genes com metilação modificada relacionados às DII, juntamente dos miRNAs que apresentam alterações nas suas expressões.
- Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract after treatment with adalimumab in resistant Crohn's colitis** EDISON, N. *et al.* 2016. Realizou uma análise mutacional no DNA de amostras de tecidos infiltrados por populações clonais de células T CD8-positivo de pacientes portadores de DC, avaliando um painel aproximado de 40 genes (*JAK1*, *STAT3*, *TET2*, *IDH1*, *HRAS*, entre outros) envolvidos na leucogênese da linhagem T, porém não detectou presença de mutações relevantes.
- Late-onset Crohn's disease is a subgroup distinct in genetic and behavioral risk factors with UC-like characteristics** LI, D. *et al.* 2018. Calculou a distribuição da pontuação de risco poligênico (PRP) da DC utilizando uma soma ponderada entre os alelos de risco em loci associados a DC (n = 172, incluindo os 126 loci associados a DII). Definiu diferentes subgrupos de pacientes com DC baseado na idade do diagnóstico e identificou um subgrupo de início tardio de DC (diagnóstico > 55 anos) com PRP significativamente menor em comparação com ao de início intermediário (diagnóstico entre 5 e 55 anos). Entretanto, nenhuma diferença significativa de PRP foi observada ao comparar o subgrupo de início muito precoce (< 5 anos) com o subgrupo intermediário.
- MicroRNA biomarkers in IBD - differential diagnosis and prediction of colitis-associated cancer** JAMES, J. P. *et al.* 2020. Compilou e apresentou uma lista dos diversos miRNAs (n = 46) relacionados às DII juntamente com os principais resultados dos estudos de cada subtipo e abordou a utilização dos miRNAs como possíveis biomarcadores para o diagnóstico das DII, viabilidade na diferenciação diagnóstica entre DC e RCU, predição da colite associada à carcinogênese baseada nos miRNAs e fundamentos para a estratégia de terapia alvo de miRNAs.
- Noninvasive multimodal methods to differentiate inflamed vs fibrotic** ALLOCCA, M. *et al.* 2019. Apresentou diversos métodos não invasivos para a diferenciação dos subtipos inflamatório e fibrótico (lesão não inflamatória) em pacientes com DC, elencando potenciais biomarcadores para DC fibrótica.

strictures in patients with Crohn's disease

Entre os resultados: a) identificou uma associação significativa entre a presença de variações de expressão do gene *NOD2* (*R675W*, *G881R* e *3020insC*) e o subtipo fibrótico; b) identificou 3 genes (*WNT2B*, *PTGIS* e *PTGDS*) com diferenciação na metilação do DNA em regiões promotoras inversamente relacionadas com a expressão de gênica em fibroblastos de intestinos fibróticos; c) identificou relação significativa entre a regulação negativa da família do miR-29 e a mucosa sobreposta a áreas de fibrose em pacientes portadores de DC, relação não encontrada em mucosas sobre regiões não fibróticas.

Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases

TORRES, J. *et al*, 2016.

Apresentou diversos preditores de complicação de doença ao diagnóstico e durante o curso das DII. Apresentou, entre outros resultados: a) a presença de mutações no gene *NOD2* foi associada a progressão complicada da DC, porém ainda sem evidências para o uso de biomarcadores genéticos na prática clínica (nível de evidência 2; 94% de taxa de acordo entre os especialistas); b) os polimorfismos em *NOD2/CARD15* e/ou o estado ASCA (anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*) positivo podem estar associados ao maior risco de cirurgias em pacientes com DC (nível de evidência 2; 90% de taxa de acordo entre os especialistas).

The unsolved link of genetic markers and Crohn's disease progression - A north american cohort experience

O'DONNELL, S. *et al*, 2018.

Apresentou resultados referentes às DII como: a) 8 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) de susceptibilidade associados com o tempo para necessidade de cirurgia abdominal: *SMAD3* (rs17293632), *CCR6* (rs1819333), *CNTF* (rs11229555), *TSPAN14* (rs7097656), *CARD9* (rs10781499), *IPMK* (rs2790216), *IL10* (rs3024505) e *SMURF1* (rs9297145); b) 6 SNPs associados ao tempo de progressão de doença: *C5orf24/PCBD2* (rs254560), *ATG16L1* (rs12994997), *PTGER4* (rs11742570), *C13orf31* (rs3764147), e *CCR6* (rs1819333), *CCDC88B* (rs559928); c) 4 SNPs associados com a doença progressiva: *TNFAIP3* (rs6920220), *FUT2* (rs516246), *C1orf106* (rs7554511) e *TRIB1* (rs921720); d) 1 SNP associado a doença não progressiva: *PNKD* (rs2382817). Concluiu ainda que é provável que a progressão das DII seja afetada por múltiplas variáveis, sendo os fatores genéticos responsáveis por uma pequena parcela desse fenômeno.

Variants in TRIM22 that affect NOD2 signaling are associated with very-early-onset inflammatory bowel disease

LI, Q. *et al*, 2016.

Identificou uma variante no gene *TRIM22* que interrompe sua capacidade de regular a ativação de interferon-beta e NF-κB dependente de *NOD2*. Demonstrou correlação entre *TRIM22-NOD2* e as vias de sinalização e fatores genéticos associados com o início muito precoce e início na vida adulta das DII. Ainda, associou uma correlação positiva entre a expressão de *TRIM22-NOD2* e escores de índice de atividade na DC.

Whole exome sequencing of ulcerative colitis-associated colorectal cancer based on novel somatic mutations identified in chinese patients

YAN, P. *et al*, 2019.

Pela análise do exoma demonstrou que 11 dos 25 genes mutados diferiram significativamente entre câncer colorretal (CRC) associado à colite ulcerativa e CRC esporádico. Evidenciou que mutações somáticas no TP53 ocorreram em 33% dos CRCs associados à colite ulcerativa. Perfis de mutação distintos entre CRCs associados à DC e à colite ulcerativa foram encontrados. Mutações envolvendo a via do NF-κB e a regulação epigenética foram mais comuns em CRCs associados à colite ulcerativa do que em CRCs esporádicos.

**Whole-exome sequencing analyses of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers**ROBLES, A. I. *et al.*, 2016.

Ao investigar o exoma de tumores colorretais e de tecidos não-tumorais correspondentes em pacientes com DII, incluindo DC, RCU e colite indeterminada (CI), observou: a) o gene *TP53* foi o mais mutado, sendo as mutações presentes em tumores de paciente com DII diferentes das encontradas nos tumores colorretais esporádicos; b) *KRAS* e *APC* apresentaram taxas de mutações significativamente menores no tumores das DII em relação aos tumores colorretais esporádicos; c) vários genes, incluindo *SOX9*, *EP300*, *NRG1* e *IL16*, foram mutados em maior frequência ou exclusivamente em tumores de pacientes com DII; d) mutações recorrentes nos componentes da interação de *Rho* e *Rac-GTPase*, o que indica papel na via de sinalização não-canônica da *WNT* no desenvolvimento de tumores colorretais em pacientes portadores de DII. Concluiu-se que tumores colorretais que se desenvolvem em pacientes com DII têm características genéticas distintas dos tumores colorretais esporádicos.

Fonte: Elaboração própria com base nos estudos representados.

#### 4 DISCUSSÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), incluindo a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) são doenças autoimunes crônicas do sistema gastrointestinal, desencadeadas e perpetuadas por diversos fatores genéticos, infecciosos, ambientais e imunológicos (BÉRES *et al.*, 2017).

No que diz respeito à susceptibilidade genética, estudos apontam para a associação de história familiar positiva ou gêmeos homozigóticos com o aumento do risco de desenvolver DII, dessa forma, demonstra a importância da agregação familiar e a de traços de característica quantitativa (QTLs) na fisiopatologia das DII. Na DC, em especial, houve associação relevante entre a história familiar e início precoce de doença, doença mais extensa, acometimento de padrão restritivo e maiores taxas de cirurgia (DRAGASEVIC *et al.*, 2017).

Atualmente, já foram identificados aproximadamente 240 loci relacionados às DII, sendo grande parte deles comuns a outras doenças imunomediadas. Além disso, a epigenética, sobretudo as metilações do DNA e os microRNAs, detém evidências significativas sobre a influência na etiopatologia das DII (ANNESE, 2020).

Vias cruciais da patogênese da DC em pacientes geneticamente suscetíveis dependem sobretudo da interação entre defeitos da barreira epitelial, desregulação da resposta imune inata e adaptativa no intestino nível da mucosa, e alteração da microbiota intestinal (ANNESE, 2020). Dragasevic e colaboradores (2017) demonstraram associação significativa entre elevados níveis de expressão de IL-6 e aumento da atividade da doença em pacientes com DC, o que contribui para o surgimento e manutenção de um estado pró-inflamatório. Por sua vez, Stankovic e colaboradores (2020) demonstraram que a suprarregulação de TNF na DC está implicada na ruptura da integridade da barreira epitelial intestinal, alterando junções e indução de morte

celular. Além disso, evidenciou-se correlação positiva entre a expressão de proteína surfactante D (SP-D) e a atividade inflamatória em cólons de pacientes com DC (NOXOE et al., 2019).

Já em relação aos principais genes envolvidos na fisiopatologia DC, destacam-se *NOD2/CARD15*, *ITLN1*, *ATG16L1*, *IRGM*, relacionados a uma desregulação da resposta imune e identificados como fatores de susceptibilidade para DII (ANNESE, 2020; ZENG, 2019). Alterações do receptor Toll-like 4 (*TLR4*, Asp299Gly e Thr399Ile) aumentam a suscetibilidade para DC (DRAGASEVIC et al., 2017), enquanto Ziade e colaboradores (2018) associaram o polimorfismo de nucleotídeo único rs4986791 no gene *TLR-4* com alterações dos níveis séricos de albumina nos casos de DC. Além disso, alguns genes foram relacionados a importantes desfechos clínicos na DC: a) necessidade de abordagem cirúrgica com menor tempo de doença: *CCR6*, *CARD9* e *IL10*; b) progressão mais rápida de doença: *ATG16L1* e *CCR6* (O'DONNELL et al., 2018).

Além dos genes citados, a epigenética e os microRNAs (miRNAs) foram marcos significativos nas pesquisas mais atuais para elucidação da etiofisiopatologia das DII. No que diz respeito à epigenética, os mecanismos mais comumente envolvidos incluem hiper e hipometilação de DNA, modificação de histonas e RNAs não codificantes. Dentre os estudos epigenéticos referentes às DII, observou-se que pacientes com DC apresentam hipermetilação em *CBGT1*, *IGFBP4*, *FAM10A4* e hipometilação de *IFITM1* em comparação aos pacientes com RCU (ANNESE, 2020).

Com relação aos miRNAs, Béres e colaboradores (2017) identificaram 99 miRNAs desregulados na mucosa do cólon inflamado, 114 miRNAs com expressão alterada na região inflamada e 22 miRNAs diferencialmente expressos na mucosa intacta de pacientes com DC em comparação ao controle. Destacam ainda o miR-142-3p e o miR-146a como potenciais biomarcadores de diferenciação entre DC e RCU. Os estudos acerca dos miRNAs são ainda mais promissores, como a utilização dos miRNAs como biomarcadores da colite associada à carcinogênese ou mesmo compondo estratégias de terapia-alvo (JAMES, 2020).

## 5 CONCLUSÃO

Em suma, dentre os principais eventos fisiopatológicos envolvidos na DC, enfatiza-se os distúrbios da microbiota, as alterações da resposta imune inata e adaptativa, o prejuízo na apoptose celular, a disfunção das células de Paneth e, acima de tudo, a suscetibilidade genética como provável alicerce para as diversas alterações. Ainda não está claro a sequência exata em que os eventos ocorrem ou mesmo se todos são necessários para a instalação, manutenção e progressão da doença. Devido a isso, os estudos de marcadores genéticos relacionados às

doenças intestinais inflamatórias e, em especial, à doença de Crohn se fazem cada vez mais necessários. Assim, apesar do progresso significativo sobre a etiofisiopatologia dessas doenças nos últimos anos, ainda há muito a ser elucidado.

## REFERÊNCIAS

- ALLOCCA, M. *et al.* “Noninvasive Multimodal Methods to Differentiate Inflamed vs Fibrotic Strictures in Patients With Crohn's Disease.” **Clinical gastroenterology and hepatology**. V. 17, n. 12, p. 2397-2415, 2019.
- ANNESE, V. Genetics and epigenetics of IBD. **Pharmacol. Res.** V. 159, n. 104892, 2020.
- BÉRES, N. J. *et al.* Altered mucosal expression of microRNAs in pediatric patients with inflammatory bowel disease. **Dig. Liver Dis.** V.49, n. 4, p. 378– 387, 2017.
- BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO M. The integrative review method in organizational studies. **Rev. Eletr. Gestão Soc.** V. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.
- CARTER, M. J; LOBO, A. J; TRAVIS, S. P. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **British Society of Gastroenterology**. V. 53, p. 1-16, 2004.
- COELHO, J. C. U. Aparelho digestivo: clínica e cirurgia. 4ª edição. **Editora Atheneu**. 2012.
- COLOMBEL, J. *et al.* Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. **The Lancet**. V. 390, p. 2779-2789, 2018.
- COOPER, H. M. Scientific guidelines for conducting integrative research reviews. **Review of Education Research**, Columbia, V. 52, n 2, p. 291-302, 1982.
- DRAGASEVIC, S. *et al.* Genetic and environmental factors significant for the presentation and development of inflammatory bowel disease. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.** V. 29, n. 8, p. 909-915, 2017.
- DROBEZ, P. C. *et al.* Crohn's Disease Candidate Gene Alleles Predict Time to Progression from Inflammatory B1 to Stricturing B2, or Penetrating B3 Phenotype. **Genet. Test. Mol. Biomarkers**. V. 22, n. 3, p. 143-151, 2018.
- EDISON, N. *et al.* Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract after treatment with adalimumab in resistant Crohn's colitis. **Human pathology**. V. 57, p. 45-50, 2016.
- ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus sistemática. **Rev. Min. Enferm.** V. 18, n. 1, p. 10, 2014.
- FERREIRA, G. S.; DEUS, M. H. A.; ANTONACCI JUNIOR, E. Fisiopatologia e etiologias das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**. V. 4, n. 4, 2021.
- GERHARDT, T. E.; SILVEIRA, D. T. Métodos de pesquisa. **Editora da UFRGS**, p. 31-42, 2009.
- JAMES, Jaslin P. *et al.* **MicroRNA biomarkers in IBD-differential diagnosis and prediction of colitis-associated cancer**. V. 21, n. 21:7893, 2020.
- KOZUCH, P. L.; HANAUER, S. B. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. **World J. Gastroenterol.** V. 14, p. 354-377, 2008.

LI, D. *et al.* Late-Onset Crohn's Disease Is A Subgroup Distinct in Genetic and Behavioral Risk Factors With UC-Like Characteristics. **Inflammatory bowel diseases**. V. 24, n. 11, p. 2413-2422, 2018.

LI, Q. *et al.* Variants in TRIM22 That Affect NOD2 Signaling Are Associated With Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**. V. 150, n. 5, p. 1196-1207, 2016.

MAGRO, F. *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. **Journal of Crohn's & Colitis**. V. 11, n. 6, p. 649-670, 2017.

NEXOE, A. B. *et al.* Colonic epithelial surfactant protein D expression correlates with inflammation in clinical colonic inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**. V. 25, n. 8, p. 1349–1356, 2019.

O'DONNELL, S. *et al.* The Unsolved Link of Genetic Markers and Crohn's Disease Progression: A North American Cohort Experience. **Inflammatory Bowel Diseases**. V. 25, n. 9, p. 1541–1549, 2019.

ROBLES, A. I. *et al.* Whole-Exome Sequencing Analyses of Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancers. **Gastroenterology**. V. 150, n. 4, p. 931-943, 2016.

RYAN, F. J. *et al.* "Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease." **Nature Communications**. V. 11, n. 1512, p. 1-12, 2020.

SIEW, C. N. *et al.* Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results From the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. **Gastroenterology**. V. 145, ed. 1, p. 158-165, 2013.

SIEW, C. N. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**. V. 390, ed. 10114, p. 2769-2778, 2017.

STANKOVIC, B. *et al.* Exploring inflammatory and apoptotic signatures in distinct Crohn's disease phenotypes: Way towards molecular stratification of patients and targeted therapy. **Pathol. Res. Pract.** V. 216, n. 6, 2020.

TORRES, J. *et al.* Crohn's disease. **The Lancet**. V. 389, n. 10080, p. 1741–1755, 2016.

WAN, Q. *et al.* Inflammatory bowel disease and risk of gastric, small bowel and colorectal cancer: a meta-analysis of 26 observational studies. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.** V. 147, n. 4, p. 1077-1087, 2021.

YAN, P. *et al.* Whole Exome Sequencing of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer Based on Novel Somatic Mutations Identified in Chinese Patients. **Inflammatory bowel diseases**. V. 25, n. 8, p. 1293-1301, 2019.

ZENG, Z; MUKHERJEE, A.; ZHANG, H. From genetics to epigenetics, roles of epigenetics in inflammatory bowel disease. **Front. Genet.** V. 10, n. 1017, 2019.

ZHOU, M. *et al.* New frontiers in genetics, gut microbiota, and immunity: a rosetta stone for the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **BioMed. Research International**. v. 2017, p. 1-17, 2017.

ZIADE, F. *et al.* Biochemical Markers, Genotype, and Inflammation in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Danish Population-Based Study. **Digestive Diseases**. V. 37, n. 2, p 140-146, 2018.