

Marcadores Inmunológicos en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Gabriela Fonseca Camarillo^{1a}, Fryda Fernanda Solís Roldán²

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México¹, Programa (PECEM), Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Ciudad Universitaria, 3000, CP.04360, Coyoacán, México²

^a Autor de correspondencia: Dra. Gabriela Fonseca Camarillo. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga #15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, CP 14080, CDMX, México. E-mail: gabrielafter@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). La etiopatogenia de la EII es desconocida, poligénica y multifactorial. Se sabe que la alteración del sistema inmunológico, la predisposición genética y algunos factores ambientales como son: la dieta con aumento en

el consumo de alimentos industrializados (alimentación occidentalizada) y la disminución del consumo de alimentos ricos en fibra y omega 3, el tabaquismo, apendicetomía y el microbiota intestinal son algunos de los factores de riesgo para padecer esta enfermedad (Figura 1). Sin embargo; no se conoce con certeza el papel de dichos factores lo que dificulta el entendimiento de la etiopatogenia de la EII

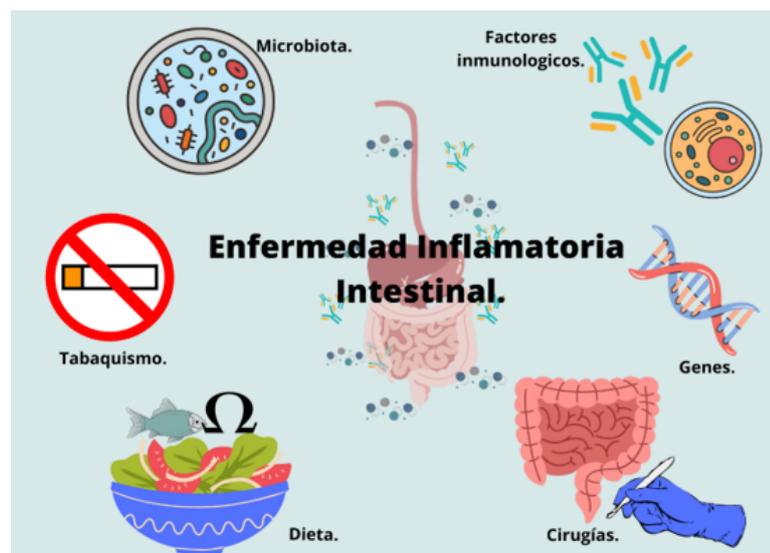


Figura 1. Etiopatogenia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

La etiopatogenia de la EII es mejor entendida como una relación multidireccional entre factores genéticos, respuestas inmunes, factores microbianos y otros ambientales como el tabaquismo, dieta y apendicetomía.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la EII, han permitido la aparición de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a una gran variedad de mediadores bioquímicos como son: moléculas de adhesión y reclutamiento celular (integrinas, selectinas e ICAM), citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18, IL-23, IL-33, IL-36).

El conocimiento de los mecanismos inmunológicos que intervienen en la EII, ha abierto nuevas líneas de trabajos con fines terapéuticos como son la: neutralización de citocinas pro-inflamatorias mediante anticuerpos y la administración de citocinas anti-inflamatorias, que se encuentran en diferentes fases de investigación (1).

Se han encontrado nuevos genes asociados a la susceptibilidad para el desarrollo de EII, lo cual confirma

que es un trastorno heterogéneo desde el punto de vista genético, fisiopatológico y clínico. Desde el punto de vista clínico, estos marcadores biológicos permitirán establecer una clasificación de la EII que ayude a comprender mejor los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados, predecir el curso, el pronóstico y las complicaciones de la enfermedad, así como diferenciar en algunos casos la presencia de EC y CUCI y conocer la respuesta a los tratamientos farmacológicos y biológicos (2).

Por lo anterior en el presente capítulo se explican algunos de estos marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Marcadores Inmunológicos.

Se han empleado múltiples marcadores para intentar determinar de una forma no invasiva el grado de actividad inflamatoria en un momento determinado, con el objetivo de orientar el tratamiento, predecir el curso clínico de la enfermedad y realizar una valoración adecuada de la gravedad de la enfermedad.

Esto a través del desarrollo de nuevas terapias dirigidas a nuevos genes o proteínas. En la actualidad se están desarrollando diversas terapias alternativas con miras a su uso en el futuro.

Es importante el descubrimiento de nuevas moléculas y genes, incluidos los responsables de las anomalías en la respuesta inmunitaria a nivel de presentación antigénica, regulación de la respuesta inmunológica y mantenimiento de la integridad de la barrera (permeabilidad y producción de moco).

Existen estudios donde se reportan diferencias en la expresión génica de citocinas entre los pacientes con EII y controles (1-2). Dentro de las investigaciones de expresión de citocinas en EII, en pocos estudios se analiza la relación entre la expresión génica y la actividad de la enfermedad (clínica e histológica), en particular, es menor la cantidad de estudios, donde se mide la expresión génica de citocinas durante las diferentes condiciones de la enfermedad (remisión, actividad leve, moderada y grave).

La realización de estudios moleculares permitirá identificar marcadores bioquímicos de inflamación, y así como establecer diferentes grupos de estudio (fenotipos inmunológicos) además de su aplicación en clínica y su potencial uso, en la administración de terapias biológicas. A continuación, se describirán algunos de estos marcadores inmunológicos y su asociación con las características clínicas características de la EII (Tabla 1).

TABLA 1. MARCADORES INMUNOLÓGICOS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Marcadores Inmunológicos en EII		
Molécula	Características clínicas características de la EII.	Referencia
p-ANCA	Dependencia a esteroides	5
TLR5, TLR8 y TLR9	Actividad histológica	6
IL-6	Actividad histológica	7
MDR1	Adecuada respuesta al tratamiento farmacológico convencional y menos recaídas dentro del curso clínico.	8
MDR1	Dependencia a corticosteroides o resistencia a inmunomoduladores, con actividad continua de la enfermedad.	8
RN6/2 GG (rs315951)	Dependencia a esteroides.	9
IL-1 β -511 CC (rs16944)		
IL-18	Uso de esteroides.	10
HLA-DRB1*0103	procto-colectomía.	11
HLA-DRB1*15	Pancolitis.	12
HLA-DRB1*14 y HLA-DRB1*08	Curso clínico inicialmente activo y posterior inactivo.	13
HLA-DRB1*07	Dependencia de esteroides y la positividad a p-ANCA.	13
CXCL8	Presencia de manifestaciones extraintestinales Años de evolución de la enfermedad. Actividad histológica.	14
SLC9A3	Presencia de diarreas	15
MMP-10	Actividad histológica	20
IRGM	Respuesta favorable al tratamiento farmacológico con 5-ASA.	21

2. Diagnóstico diferencial de CUCI y Enfermedad de Crohn con principios inmunológicos.

El diagnóstico diferencial de las EII, está enfocado a estudios endoscópicos e histopatológicos para poder diferenciar entre pacientes con EC o CUCI. El diagnóstico de las EII basado en principios inmunológicos han comenzado a investigarse, por ejemplo, con la evaluación de los marcadores inmunológicos, tales como los autoanticuerpos tipo IgG contra neutrófilos (p-ANCA) y contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Los p-ANCA se relacionan con cuadros de CUCI mientras que los ASCA han sido asociados principalmente a EC. Sin embargo, estos marcadores coexisten en pacientes con EC y CUCI, restándole valor como diagnóstico diferencial (3).

Se tienen a disposición marcadores derivados de componentes de varias especies microbianas del intestino

(anticuerpos contra la porina tipo C de la membrana externa de la *Escherichia coli*, anticuerpos contra la secuencia I2 asociada a *Pseudomonas fluorescens*, anticuerpos contra flagelina, anticuerpos contra los hidratos de carbono chitobioside, laminaribioside y mannobioside) que permiten nuevas formas de estratificar a los pacientes con EII. Estos marcadores pueden actuar como indicadores pronósticos y de comportamiento de la enfermedad; además, los ASCA y ANCA, al combinar sus resultados se obtiene una mejor certeza diagnóstica (4).

En un estudio realizado en población mexicana se encontró que los pacientes que tenían positividad a los anticuerpos anti-nucleares se asociaron con la dependencia a esteroides (5).

El estudio del componente inmunológico involucrado en la fisiopatología de la EII, continúa reportando grandes beneficios en cuanto al diagnóstico y adecuado

tratamiento de pacientes con esta patología. A la luz de los antecedentes antes expuestos, la identificación de moléculas involucradas en el balance Th1/Th2/Th17 de la respuesta inmune puede presentarse como una promisoría herramienta de tratamiento en EII.

3. Marcadores Inmunológicos asociados con la actividad histológica de la EII.

3.1 Receptores tipo toll (TLRs) y actividad histológica.

Algunos genes involucrados en la respuesta inmunitaria innata son los receptores tipo Toll (TLRs) que son proteínas trans-membranales, conformados por 11 miembros. Participan en el reconocimiento de productos bacterianos, de hongos y virus. Inducen la activación de moléculas como el NF-KB que participa en el proceso inflamatorio. La desregulación de la respuesta inmune innata por los TLRs en una característica clave en la CUCI. Los análisis por RT-PCR mostraron un incremento en la expresión del RNA mensajero de TLR5, TLR8 y TLR9 en biopsias intestinales de pacientes con CUCI, en comparación con los tejidos no inflamados de pacientes con CUCI o de sujetos sanos y su expresión correlaciona positivamente con la gravedad de la inflamación a nivel intestinal. (6)

3.2 Interleucina 6 (IL-6) como marcador de inflamación en CUCI.

La IL-6 (Interleucina-6) es una citocina con actividad proinflamatoria, segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1e incrementa en respuesta a TNF α .

En la EII se han reportado niveles incrementados de RNA mensajero de IL-6 en recto y sigmoides en pacientes con CUCI activo con respecto a los pacientes en remisión y controles sin inflamación. Además, se observó que la expresión del gen de IL-6 es un buen marcador molecular de inflamación; ya que se encontró asociación significativa de la expresión de IL-6 con el grado actividad histológica (7).

4. Marcadores biológicos asociados con el tratamiento médico y remisión a largo plazo en pacientes con CUCI.

4.1 Gen MDR1 (Gen de Múltiple Resistencia a Drogas 1)

El gen MDR1 codifica la glicoproteína P (P-gp) perteneciente a la familia de las ABC, una familia de transportadores que se encargan de ingresar sustancias al interior de la célula. Entre estas sustancias se encuentran los corticosteroides. El gen MDR1 ha sido ampliamente estudiado por conferir resistencia a determinados fármacos, en específico en CUCI la disminución de las concentraciones citoplasmáticas de corticosteroides se deben a una disminución de la expresión del gen MDR1 en el tejido intestinal de pacientes con la enfermedad activa en comparación con los controles no inflamados. Los pacientes con CUCI que presentan mayores niveles de expresión del gen MDR1 presentaban una adecuada respuesta al tratamiento farmacológico convencional y menos recaídas dentro del curso clínico, en comparación con aquellos con bajos niveles de expresión que presentan dependencia a corticosteroides o resistencia a inmunomoduladores, con actividad continúa de la enfermedad (8).

5. Marcadores inmunológicos para predecir el uso de esteroides y aminosalicilatos en pacientes con CUCI.

5.1 Interleucina 1 Beta (IL-1B)

La IL-1 (IL-1 α e IL-1 β) es una importante citocina proinflamatoria producida por macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Se conocen tres formas: IL-1 α , IL-1 β e IL-1RA. La IL-1 β promueve la síntesis de las prostaglandinas, leucotrienos e interleucina-8.

Un estudio realizado en 200 pacientes mexicanos con CUCI se encontró una relación entre los polimorfismos de la IL-1 β y del IL-1 RA y la dependencia al uso de esteroides. En este estudio se observó que los pacientes con dependencia a esteroides tenían una frecuencia significativamente superior de los genotipos RN6/2 GG (rs315951) y IL-1 β -511 CC (rs16944) respecto al grupo control. Lo que sugiere que estos genotipos en población mexicana pueden ser empleados como marcadores de dependencia a esteroides (9).

5.2 Interleucina 18 como marcador para predecir la respuesta a esteroides.

La interleucina 18 (IL-18), es una citocina pro inflamatoria relacionada con la familia de IL-1, que participa de manera importante en la inmunidad innata y en la inmunidad mediada por respuestas Th1 y Th2. Algunos estudios muestran que la IL-18 posee la capacidad de inducir reacciones inflamatorias graves, lo que sugiere su papel en ciertos trastornos inflamatorios como la EII.

En 2011 se realizó un estudio en 36 pacientes mexicanos con CUCI, donde se observó que existe aumento importante de los niveles de expresión génica de IL-18 en tejido intestinal de pacientes con actividad en comparación con los no inflamados y se asoció este incremento con el empleo de esteroides. Estos datos sugieren que la expresión génica de IL-18 en mucosa intestinal podría ser utilizada como un marcador potencial para predecir el uso de esteroides en los pacientes con CUCI (10).

5.3 HLA- DRB1 y CUCI.

El HLA es un conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario. También se ha podido descubrir la conexión entre determinados perfiles HLA y una mayor frecuencia de enfermedades como la Espondilitis Anquilosante, la enfermedad celiaca y la CUCI. Los alelos HLA-DRB1 se encuentran asociados con el curso clínico de la CUCI y la dependencia a esteroides en pacientes mexicanos. Se encontraron asociaciones significativas entre el HLA-DRB1*0103 con la realización de procto-colectomía; el HLA-DRB1*15 con pancolitis, los alelos HLA-DRB1*14 y HLA -DRB1 * 08 con un curso clínico inicialmente activo y posterior inactivo. Por otro lado, el HLA-DRB1*07 se asoció significativamente con la dependencia de esteroides y la positividad a p-ANCA en los pacientes con CUCI (11-13)

5.4 CXCL8 (IL-8) como marcador de actividad histológica y presencia de manifestaciones extraintestinales.

CXCL8 es un miembro de la subfamilia (CXC) de las quimiocinas, es un potente quimiotáctico para los neutrófilos. Se sintetiza principalmente por monocitos/macrófagos, células T, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales, en respuesta a una amplia variedad de estímulos pro inflamatorios como la exposición a IL-1, TNF-

α y lipopolisacárido). Se ha reportado que en pacientes con enfermedad de Crohn existe un incremento de la síntesis de CXCL8 durante la fase activa.

En un estudio se reportó que la expresión del gen de CXCL8 fue mayor en mucosa colónica de pacientes con CUCI activo en comparación con controles sin inflamación y con CUCI en remisión. Además, se encontró asociación significativa entre la expresión del gen de CXCL8 con la presencia de manifestaciones extraintestinales y con los años de evolución de la enfermedad. La expresión de CXCL8 correlacionó de manera significativa con la actividad histológica de la CUCI, por lo que esta quimiocina podría ser empleada como un marcador de inflamación y pronóstico de la duración y la presencia de manifestaciones extra intestinales en la CUCI. (14)

5.5 SLC9A3 (solute carrier family 9 member 3) se asocia a la presencia de diarreas en CUCI

El gen de SLC9A3 codifica para el principal transportador de H^+ y Na^{+2} se encuentra en la membrana apical de los enterocitos del intestino y es el principal responsable de mantener el equilibrio de sodio. Su disminución de la expresión génica está asociada con la presencia de diarreas en un modelo animal de EII. Existen reportes que la expresión génica de SLC9A3 en mucosa colónica de pacientes con CUCI está disminuida y se asocia a la presencia de diarreas por la alteración de la permeabilidad intestinal (15).

5.6 Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas (PPARs)

Familia de genes (PPAR- α , PPAR- β y PPAR- γ) implicados en el metabolismo lipídico y en la regulación del proceso inflamatorio. Su activación contribuye a la atenuación de la inflamación a través del bloqueo de mediadores bioquímicos pro inflamatorio y moléculas de adhesión endotelial. La expresión génica de PPAR- γ se encuentra disminuida en pacientes mexicanos con CUCI activo en comparación con el CUCI en remisión y el grupo control (16). Esta familia de genes podría ser utilizada como posibles blancos terapéuticos en los pacientes con CUCI.

5.7 Mecanismos de reparación tisular y reclutamiento de células inmunes.

En la mucosa intestinal de pacientes con EII, existe una reducción en los mecanismos de reparación tisular de las células epiteliales colónicas, lo que favorece una inadecuada remodelación del epitelio por degradación de componentes de matriz extracelular, incremento de la síntesis de metaloproteinasas y citocinas inflamatorias (17)

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) pueden escindir y remodelar componentes de la matriz extracelular en respuesta a estímulos inflamatorios y por su capacidad inmunomoduladores (18)

EMMPRIN (Inductor De Metaloproteinasa De Matriz Extracelular) es una glicoproteína transmembranal que se expresa principalmente en fibroblastos y células endoteliales, participa en los procesos de remodelación y reparación tisular, así como en la inducción de la secreción de metaloproteinasas 10 y 23. (19)

En un estudio reciente se demostró la participación de EMMPRIN, MMP-10 y 23 en pacientes con CUCI y Enfermedad de Crohn, donde se observó una expresión diferencial de EMMPRIN y MMP-10 en las capas de la mucosa, muscular y adventicia de pacientes con CUCI activa en comparación con los pacientes con EC activa y

controles, y una correlación de la expresión de MMP-10 con la actividad histológica en pacientes con CUCI activo, lo cual sugiere que estas moléculas participan en la fisiopatología de estos pacientes, favoreciendo el reclutamiento de células inmunes desde la periferia hacia los sitios de inflamación (20).

5.8 Autofagia y estrés de retículo endoplásmico.

Recientemente, se han identificado alteraciones en la transcripción de genes que se asocian con diferentes vías fisiopatológicas relacionadas con la exacerbación de la respuesta inmunológica en la mucosa intestinal de pacientes con EII, dentro de estas vías se destacan alteraciones en la autofagia, estrés del retículo endoplásmico, transporte de solutos, el estrés oxidativo y alteraciones a nivel de la barrera intestinal (21)

La autofagia es un proceso biológico que se encarga de la degradación de proteínas y organelos disfuncionales que permite el auto abastecimiento celular de energía a través del reciclaje de diversos substratos energéticos. Este proceso se lleva a cabo en los lisosomas y en los autofagosomas que son vacuolas de doble membrana (22)

Kaser A y Blumberg R (23) discutieron la evidencia de una importante intersección entre 3 vías biológicas celulares fundamentales en la patogenia de la EII: la autofagia, la detección bacteriana intracelular y la respuesta al plegamiento de proteínas, iniciada por el estrés del retículo endoplásmico debido a la acumulación de proteínas mal plegadas.

En un estudio reciente se reportó la expresión alterada de genes que participan en las vías de autofagia y estrés de retículo endoplásmico: IRGM, AGR2 y XBP1 en pacientes con CUCI. Los pacientes con CUCI en remisión tenían una expresión génica de IRGM significativamente mayor en la mucosa colónica en comparación con los pacientes activos y los controles. Se encontró asociación con una alta expresión génica de IRGM con una respuesta adecuada al tratamiento médico a los aminosalicilatos, siendo el gen IRGM pudiera ser considerado como un futuro blanco terapéutico y un marcador de respuesta al tratamiento convencional en pacientes con EII (21) Tabla 1

Los polimorfismos identificados en el gen ATG16L1 (Thr300A, rs2241880) y (Ala300), se han asociado con la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad de Crohn (EC) (24). En células epiteliales de pacientes con EC, la variante ATG16L1 / Ala300 exhibe una eficiente autofagia y depuración intracelular del patógeno entérico Salmonella Typhimurium (24) Sin embargo, se desconoce la posible conexión entre el genotipo y la presencia de estrés del RE en las células de Paneth (25)

CONCLUSIONES

Estudios básicos permiten identificar marcadores bioquímicos de inflamación, y así establecer diferentes grupos de estudio, además de su aplicación en clínica y su potencial uso en el diseño de futuros blancos terapéuticos.

Un mayor conocimiento de los mediadores implicados en la inflamación intestinal ha abierto nuevas líneas de investigación basadas en la manipulación de la respuesta inmunitaria con fines terapéuticos, como son la neutralización de citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α y la IL-23

Los fenotipos de enfermedad individuales serán establecidos por una combinación de medios clínicos, radiológicos y endoscópicos, como se hace actualmente,

pero también se obtendrán perfiles genéticos y serológicos detallados, con tecnologías futuras que quizás incluyan la evaluación de los perfiles de citocinas individuales para cada paciente, permitiendo una evaluación más exacta del pronóstico de la enfermedad y el uso de terapias específicas para antagonizar mediadores inflamatorios específicos.

REFERENCIAS

- Fonseca-Camarillo, G., & Yamamoto-Furusho, J. K. (2015). Immunoregulatory Pathways Involved in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(9), 2188–2193.
- Yamamoto-Furusho, J. K., & Fonseca-Camarillo, G. (2015). Genetic Markers Associated with Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(11), 2683–2695.
- Vergara, T., Cofré, P., Cifuentes, S., Pulgar, U., Puebla, C., & Velasco, S. (2006). Prevalencia de marcadores serológicos ANCA y ASCA en una población con colitis ulcerosa [Presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti *Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) among patients with ulcerative colitis]. *Revista médica de Chile*, 134(8), 960–964.
- Barahona Garrido J, Hernández Calleros J, M Sartic H, Cabiedes J, Yamamoto Furusho J K. Marcadores serológicos en enfermedad infamatoria intestinal: diferencias poblacionales y limitaciones de su aplicación. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32(5):380–386.
- Barahona-Garrido, Camacho-Escobedo J, García-Martínez CI, Tocay H, Cabiedes J, Yamamoto-Furusho JK. Antinuclear antibodies: a marker associated with steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(7):1039-43.
- Sánchez Munoz F, Fonseca-Camarillo G, Yamamoto Furusho y cols. Transcript levels of Toll-like receptors 5, 8 and 9 correlate with inflammatory activity in Ulcerative Colitis. *BMC Gastroenterol*. 2011 20; 11(1):138.
- Fonseca-Camarillo Gabriela, Villeda-Ramírez Marco Antonio, Sánchez-Muñoz Fausto, Barreto-Zúñiga Rafael, Domínguez-López Aarón, Uribe-Esquivel Misael, Yamamoto Furusho Jesús K. Expresión del gen de IL-6 y TNF- α en mucosa de recto de pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) y Controles. *Rev Gastroenterol Méx* 2009; 74: 334-340.
- Yamamoto Furusho Jesús K, Villeda Ramírez MA, Fonseca Camarillo Gabriela, Sánchez Muñoz F, Domínguez López A, Barreto Zúñiga R, Uribe M. High gene expresión of MDR1 (ABCB1) is associated with medical treatment response and long-term remission in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*.2010; 16 (4): 541–719.
- Yamamoto-Furusho JK, Santiago-Hernández JJ, Pérez-Hernández N, Ramírez-Fuentes S, Fragoso JM, Vargas-Alarcón G. Interleukin 1 β (IL-1B) and IL-1 antagonist receptor (IL-1RN) gene polymorphisms are associated with the genetic susceptibility and steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterology*. 2011; 45(6):531-5.
- Villeda Ramírez MA, Mendivil Rangel EJ, Domínguez López A, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin-18 up regulation is associated with the use of steroids in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(6).
- Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Bores L, Granados J. HLA-DRB1 alleles are associated with the clinical course of disease and steroid dependence in Mexican patients with ulcerative colitis. *Colorectal Dis*. 2010 (12):1231-5.
- Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, Ruiz-Morales JA, Higuera L, Cutido T, Rodríguez-Pérez JM, Villareal-Garza C, Granados J. Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. *Human Immunology* 2003; 64: 119-23.
- Yamamoto-Furusho JK, Uscanga-Domínguez L, Lopez-Martínez A, Granados J. Association of the HLA-DRB1*0701 allele with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Mexican patients with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1617-20.
- Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. High gene expression of CXCL8 is associated with the presence of extraintestinal manifestations and long-term disease in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(2): E22-3.
- Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. Gene expression of solute carrier family 9 (Sodium/Hydrogen Exchanger) 3, (SLC9A3) is downregulated in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(6):1197-8.
- Yamamoto-Furusho JK, Peñaloza-Coronel A, Sánchez-Muñoz F, Barreto-Zúñiga R, Domínguez-López A. Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma (PPAR gamma) Expression is Down-regulated in Patients with Active Ulcerative Colitis *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(2): 680-1.
- Subramanian, S., Geng, H., & Tan, X. D. (2020). Cell death of intestinal epithelial cells in intestinal diseases. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]*, 72(3), 308–324
- Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol*. 2003;200(4):448-64.
- Arora M, Mane DR. Immunohistochemical expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(2):279–280.
- Fonseca-Camarillo, G., Furuzawa-Carballeda, J., Martínez-Benitez, B., Barreto-Zuñiga, R., & Yamamoto-Furusho, J. K. (2020). Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and MMP10, MMP23 in inflammatory bowel disease: Cross-sectional study. *Scandinavian journal of immunology*, e12962.
- Camarillo, G. F., Goyon, E. I., Zuñiga, R. B., Salas, L. A. S., Escárcega, A. E. P., & Yamamoto-Furusho, J. K. Gene Expression Profiling of Mediators Associated with the Inflammatory Pathways in the Intestinal Tissue from Patients with Ulcerative Colitis. *Mediators of Inflammation*, 2020, 1–11.
- Larabi, A., Barnich, N., & Nguyen, H. (2020). New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*, 16(1), 38–51.
- Kasera A et al. Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010, 26:318–326.

24. Nguyen, H. T., Lapaquette, P., Bringer, M. A., & Darfeuille-Michaud, A. (2013). Autophagy and Crohn's disease. *Journal of innate immunity*, 5(5), 434–443.
25. Uballa, P., Huett, A., Rioux, J. D., Daly, M. J., & Xavier, R. J. (2008). Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS one*, 3(10), e3391.