



Barcelona / Madrid, viernes 18 de mayo de 2018

Descubierto un nexo entre compuestos químicos y enfermedades inflamatorias intestinales

- **Las moléculas identificadas presentan un anillo de oxazol, que afecta al sistema inmunitario**
- **Los resultados abren nuevas perspectivas para entender estos procesos y el desarrollo de futuras terapias**

Un estudio internacional con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha descubierto una conexión entre la presencia en el intestino de algunos compuestos químicos procedentes de la dieta y de la microbiota y las enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. El trabajo define también los mecanismos a través de los cuales los oxazoles afectan al sistema inmunitario, lo que abre nuevas perspectivas en la investigación básica para entender estos procesos y el desarrollo de futuras terapias. Los resultados han sido publicados en la revista *Cell*.

Las enfermedades inflamatorias intestinales tienen una elevada incidencia (sólo en Europa se estima que afectan a 2,6 millones de personas) y difícil tratamiento. Sin embargo, los estudios epidemiológicos subrayan que, además del factor genético, existen también otros factores ambientales que intervienen en su aparición. Uno de ellos, como indica este estudio, se atribuye a la presencia en el intestino de algunos compuestos aromáticos heterocíclicos que presentan un anillo de oxazol en su estructura.

Los científicos han evaluado la actividad de diversos compuestos que contienen estructuras de oxazol sobre células y sobre modelos animales. Entre esos compuestos químicos hay algunos componentes de alimentos, productos de uso agrícola y compuestos derivados de las microcinas, producidas por las bacterias del sistema digestivo, como la microcina B17. La B17 es una toxina peptídica que produce la bacteria *E. coli* para defenderse de otras bacterias intestinales.

Según los resultados, algunos de estos compuestos desencadenan un proceso inflamatorio que altera la respuesta inmunitaria, a través de una serie de mecanismos biológicos que han sido caracterizados en esta investigación, y que puede ser

significativo en el desarrollo de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn en humanos.

“El trabajo abre muchas y nuevas preguntas. El hecho de que los derivados de las microcinas, producidas por la microbiota intestinal, estén ligados a la inflamación enlaza con los numerosos estudios que apuntan al papel que tiene la microbiota sobre el sistema inmunitario en el desarrollo de enfermedades”, apunta el investigador del CSIC Amadeu Llebaria, del Instituto de Química Avanzada de Catalunya.

Otro aspecto reflejado en el estudio es que entre los mecanismos desencadenados por estos compuestos oxazólicos que conducen a la inflamación está la activación de la enzima IDO-1, que oxida el triptófano, un aminoácido esencial, y produce una serie de moléculas que regulan la activación y desactivación del sistema inmune. Los investigadores han visto que algunos oxazoles activan la IDO-1 induciendo una sobreproducción de moléculas procedentes de la oxidación del triptófano, que afectan a otros receptores como el Ahr, y que finalmente alteran negativamente un mecanismo inmunitario protector de las células epiteliales del intestino.

“Este dato es también revelador porque numerosos cánceres poseen una alta actividad de IDO-1 y la inhibición de esta enzima se está investigando en inmuno-oncología en nuevas terapias contra diferentes tipos de cáncer en combinación con anticuerpos”, añade la investigadora Carme Serra, también del Instituto de Química Avanzada de Catalunya del CSIC.

No obstante, a pesar de las expectativas, estos tratamientos no han mostrado eficacia. “Muchos ensayos han fracasado en fases clínicas muy avanzadas por causas desconocidas. El descubrimiento de que estos compuestos con oxazol, que pueden estar llegando a través de la dieta y de la microbiota, están activando la enzima IDO-1 podría tener su relevancia en la baja eficacia de las inmunoterapias combinadas en algunos pacientes. Son factores cuya influencia no se conoce bien, que no se controlan y que pueden ser determinantes en los tratamientos clínicos”, concluye Llebaria..

El trabajo ha sido dirigido por Richard S. Blumberg del Brigham and Women’s Hospital, Harvard Medical School (Boston, Estados Unidos) y ha contado con la participación de otros equipos y hospitales de los EE.UU y del Reino Unido.

Shankar S. Iyer, Thomas Gensollen, Amit Gandhi, Sungwhan F. Oh, Joanna F. Neves, Frederic Collin, Richard Lavin, Carme Serra, Jonathan Glickman, Punyanganie S. A. de Silva, R. Balfour Sartor, Gurdyaal Besra, Russell Hauser, Anthony Maxwell, Amadeu Llebaria, Richard S. Blumberg. **Dietary and microbial oxazoles induce intestinal inflammation by modulating aryl hydrocarbon receptor responses.** *Cell*. DOI: : 10.1016/j.cell.2018.04.037