

Influencia del polimorfismo genético rs2927488 de Bcl3 en el síndrome de intestino irritable

Valeria Maureira⁽¹⁾, Daniela Vera⁽²⁾, Claudio Pérez N.⁽³⁾, Kevin Lomasney⁽²⁾, Edith Pérez de Arce⁽⁴⁾, Ana María Madrid⁽⁴⁾, Caroll Beltrán M.^(2,4)

⁽¹⁾*Ayudante alumnos, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽²⁾*Laboratorio de Inmunogastroenterología, Servicio de Gastroenterología, HCUCH.*

⁽³⁾*Laboratorio Terapia Celular, Banco de Sangre, HCUCH.*

⁽⁴⁾*Centro de Estudios de Enfermedades Funcionales Digestivas y Motilidad, Servicio de Gastroenterología, HCUCH.*

SUMMARY

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a functional disorder characterized by abdominal discomfort associated with changes in bowel habit and increased intestinal sensitivity. It is one of the most common disorders of digestive health in Chile as well as in the world. Although the pathophysiological mechanisms of IBS have yet to be fully established, it is known that (epi-) genetic factors are involved in the development of the disorder. Bcl3 (B-cell leukemia/lymphoma 3) is a regulatory protein of the intestinal inflammatory response, specifically, with regard to the signaling pathways of NF- κ B (Nuclear Factor- κ B). Among the variability of the human genome, the gene encoding Bcl3 contains the polymorphism SNPs rs2927488 (variants A/G) which has been associated with susceptibility to developing Inflammatory Bowel Disease (IBD). Furthermore, the presence of this polymorphic variant has been correlated with increased levels of Bcl3 gene expression in patients with Crohn's Disease. Our laboratory is focused on understanding the potential relationship between Bcl3 and IBS. Our preliminary studies describe an increased expression of Bcl3 at the intestinal mucosal epithelium in IBS patients with a diarrheal-phenotype (IBS-D). We are now interested to investigate if the presence of the variant SNP rs2927488(A/G) is a susceptibility factor for IBS development and to understand the significance of its relationship with Bcl3 expression, in Chilean IBS patients. In this review, we focus primarily on the relationship between rs2927488(A/G) polymorphism of Bcl3 gene, its protein expression and its mechanisms of control over the inflammatory response.

Fecha recepción: abril 2015 | Fecha aceptación: septiembre 2015

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal altamente prevalente a nivel mundial, siendo un 10-25% de la población afectada por este desorden⁽¹⁾. A nivel nacional, si bien los estudios de prevalencia son escasos, en un estudio realizado a una población no seleccionada de asistentes a centros comerciales de la Región Metropolitana, se observó que alrededor de un 28,6% presentaron sintomatología compatible con SII bajo criterio Roma II, principalmente para el género femenino, siendo esta frecuencia levemente mayor a lo reportado para el resto de Latinoamérica^(2,3).

Este trastorno se presenta como un malestar o dolor abdominal, de carácter crónico y recurrente, asociado a una alteración del hábito intestinal, ya sea en la frecuencia y/o en su consistencia de las deposiciones, cuya sintomatología afecta la calidad de vida de los pacientes^(4,5). Debido a que no existen biomarcadores asociados a la identificación de SII⁽⁶⁾, el diagnóstico se realiza en base al cuadro clínico según los criterios establecidos por la Fundación de Roma III⁽⁶⁾.

Al igual que en otros trastornos funcionales digestivos, múltiples factores afectan su desarrollo, dentro de los que se incluyen componentes psicológicos, inmunológicos y ambientales⁽⁷⁾. Se ha observado que el inicio y la exacerbación de los síntomas se asocian a eventos de trauma o estrés, particularmente sufridos en etapas tempranas de la vida, tales como abuso físico y/o sexual, pérdidas de familiares o malnutrición⁽⁸⁻¹²⁾. Además se ha descrito que el 94% de los pacientes con cuadros más severos de SII se asocian a manifestaciones psiquiátricas, tales como ansiedad o depresión mayor⁽¹³⁾. En relación al componente inmunológico, en los pacientes SII la presencia de una inflamación de bajo grado ha sido relacionada a un in-

cremento de la actividad de los mastocitos intestinales, en proximidad a terminaciones nerviosas, y a un aumento de la permeabilidad paracelular epitelial en el intestino. Curiosamente si bien la respuesta inmune es elevada en los pacientes con SII respecto a controles⁽¹⁴⁾, los niveles de citoquinas inflamatorias observados, tanto a nivel periférico como en el intestino, son levemente superiores a los encontrados en condiciones fisiológicas, lo que sugiere la participación efectiva, pero insuficiente de mecanismos de control inmune. En este ámbito, la barrera intestinal epitelial ha sido descrita como esencial en la regulación de la respuesta inmune del intestino. Dentro de los mecanismos subyacentes a este control están aquellos que regulan la expresión de genes, relacionados tanto a la regulación de la permeabilidad paracelular intestinal como a la secreción de factores solubles, a través de vías de señalización conducentes a la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B). En el SII, la participación de estos mecanismos, frecuentemente activados por estímulos inflamatorios, no están completamente esclarecidos.

Los factores ambientales condicionan la aparición de manifestaciones clínicas que están determinadas por un componente genético. Estudios recientes han puesto en discusión la existencia de una predisposición genética a presentar SII⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Se ha observado que la susceptibilidad de presentar SII es 2 a 3 veces mayor en familiares de pacientes diagnosticados, que en la población general⁽¹⁹⁾. Además, entre los casos diagnosticados, los pacientes con antecedentes familiares de SII presentan un cuadro clínico más severo, con dolor más intenso, mayor constipación y urgencia defecatoria⁽²⁰⁾. Estudios realizados en gemelos demostraron una mayor tasa de concordancia de SII en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, lo que refuerza la teoría de que el componente genético es un factor a considerar en la patogenia de este síndrome^(16,17).

INVESTIGACIÓN DE GENES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

La investigación sobre los genes involucrados en el SII se ha centrado en la identificación de polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) relacionados a la regulación de los niveles de expresión génica de factores asociados a la motilidad y sensibilidad gastrointestinal, además de la respuesta inmune frente a microorganismos. Si bien los resultados reportan asociaciones entre la presencia de estos polimorfismos y la presentación clínica de SII^(6,21), son considerados controversiales debido a que han sido desarrollados en cohortes de pacientes reducidas y de gran diversidad poblacional, lo que trae como consecuencia resultados contradictorios, con bajos niveles de potencia estadística. Para zanjar estas discrepancias, han surgido iniciativas internacionales que proponen reducir la dispersión de los resultados. Entre ellas se destaca la iniciativa COST Action GENIEUR, Red Interdisciplinaria PanEuropea, dirigida hacia la armonización de los protocolos de reclutamiento y registro de pacientes, obtención y procesamiento de muestras, así como el establecimiento de herramientas para la caracterización fenotípica detallada, dirigida hacia la identificación de factores (epi) genéticos involucrados en la patogénesis del SII⁽²²⁾. Cabe destacar que nuestro grupo de investigación ha sido recientemente incluido en esta propuesta, como el primer grupo de Latinoamérica capaz de contribuir con información de nuestra población.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A SII

Diversos polimorfismos han sido identificados o asociados como factores de riesgo al SII. Entre estas variantes genéticas se incluyen genes involucrados en los mecanismos fisiopatológicos asociados a alteraciones psiquiátricas, en la mayor sensibilidad al dolor, en la activación de la respuesta inmune y en el aumento de la permeabilidad de la barrera epitelial (Tabla 1).

POLIMORFISMO DEL GEN DE Bcl3

La proteína Bcl3 es codificada en el cromosoma 19 de humanos y es miembro de la familia de genes pertenecientes a la familia del inhibidor de κ B (I κ B). Presenta una localización preferentemente nuclear y estructuralmente se caracteriza por poseer dominios de transactivación y transrepresión génica, que le permiten unirse a las subunidades p50 ó p52 que integran el complejo del factor nuclear κ B (NF- κ B), factor responsable de la expresión de genes proinflamatorios. Diversas citoquinas, incluyendo IL-6⁽²³⁾, TNF α ^(24,25), IL-9⁽²⁶⁾ e IL-10⁽²⁷⁾, han sido involucradas en la inducción de la expresión de Bcl3 en distintos tipos celulares⁽²⁸⁾, describiendo a este mecanismo como uno de los responsables del papel regulador de la inflamación ejercido por estas citoquinas. Además se ha descrito que Bcl3 pertenece a un grupo de proteínas que cumplen un papel anti apoptótico en la célula, participando en los mecanismos de supervivencia celular⁽²⁹⁾.

A nivel génico, se ha descrito la existencia del SNP rs2927488 cuyo genotipo está relacionado con las diferencias en los niveles de expresión proteica de Bcl3. Es así como en un estudio realizado en pacientes alemanes con enfermedad de Crohn (EC) se reportó que los individuos portadores de la variante A (cuyos alelos contienen adenina), tienen una menor expresión de la proteína, en comparación a individuos portadores de la variante G (alelos que contienen guanina), describiendo a la presencia de la variante A como un factor de riesgo de la enfermedad⁽³⁰⁾.

La frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo rs2927488 ha sido descrita en varias poblaciones a nivel mundial (Figura 1). Basado en las frecuencias genotípicas para el polimorfismo rs2927488 del gen de Bcl3 en diferentes poblaciones (International HapMap Project)⁽³¹⁾, noso-

Tabla 1. Polimorfismos genéticos asociados a SII

GEN	POLIMORFISMO	CARACTERÍSTICA	ASOCIACIÓN CON SII
Catecol-O-metiltransferasa (<i>catechol-O-methyltransferase</i> , COMT)	Val158Met	Degradación de catecolaminas disminuida ⁽³²⁾	SII-C
Receptor opioide μ 1 (<i>opioid receptor μ1</i> , OPRM1)	118A>G	Mayor sensibilidad al dolor	SII-M/A
Factor neurotrófico derivado del cerebro (<i>brain-derived neurotrophic factor</i> , BDNF)	Val166Met	Ansiedad, mayor apetito, obesidad	Asociado a Trastorno bipolar. Expresión en SII
Proteína transportadora de serotonina (<i>serotonin transporter</i> ; SERT o 5-HTT)	Delección de 44 bp	Menor tasa de transcripción y expresión del SERT ⁽³³⁾	Indefinida
Subunidad HTR3A receptor de serotonina (<i>5-hydroxytryptamine receptor</i> , HTR)	-42C>T	Median la neurotransmisión rápida del sistema nervioso entérico	SII-D
Subunidad HTR3E receptor de serotonina (<i>5-hydroxytryptamine receptor</i> , HTR)	76G>A	Median la neurotransmisión rápida del sistema nervioso entérico	Frecuencia mayor en SII-D mujeres
Gen del receptor α 2A-adrenérgico	1291C>G	Recaptación de neurotransmisores en neuronas adrenérgicas	SII-D
Receptor Tipo Toll-9 (<i>toll-like receptor 9</i> , TLR9)		Reconocimiento de patógenos y la lactivación de la inmunidad innata y adquirida ⁽³⁴⁾	SII-PI
Gen codificante de la proteína cadherina de las uniones estrechas intestinales (<i>Cadherin 1, type 1</i> , CDH1)		Aumento de la permeabilidad intestinal	SII-PI
Gen de interleucina 6 (<i>interleukin 6</i> , IL-6)		Aumento de Citoquina pro-inflamatoria	SII-PI

tros estimamos que los valores para la presencia de la variante de riesgo en nuestra población (predominantemente mestiza) será entre un 13 a un 50% aproximadamente.

La asociación entre otros polimorfismos genéticos de Bcl3 han sido también descritos como factor de riesgo para otras enfermedades. Es así como en Alzheimer la presencia de polimorfismos de microsátelites en el gen de Bcl3 se ha visto relacionada con el grado de susceptibilidad individual de fallas en los mecanismos de regulación de la apoptosis, favoreciendo mecanismos de neuro-degeneración cerebral asociados a la presencia de infecciones o reactivaciones virales^(35,36).

PARTICIPACIÓN DE Bcl3 EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE Y EL DESARROLLO DE SII

La respuesta inflamatoria mediada por la activación del factor de transcripción NF- κ B en condiciones normales es limitada por mecanismos de control ejercidos, entre otros, por la proteína Bcl3. Los efectos de Bcl3 sobre la expresión de genes activados por NF- κ B dependen de mecanismos de regulación post traduccionales de la proteína (ver Figura 2). Citoquinas antiinflamatorias inducen la adición de péptidos de ubiquitina (ubiquitinación) en Bcl-3, pero no la adición de grupos fosfatos (fosforilación). Bajo esta forma Bcl3 puede estabilizar homodímeros de la subunidad p50 y p52 de NF- κ B, actuando como un represor de la transcripción génica, controlando de

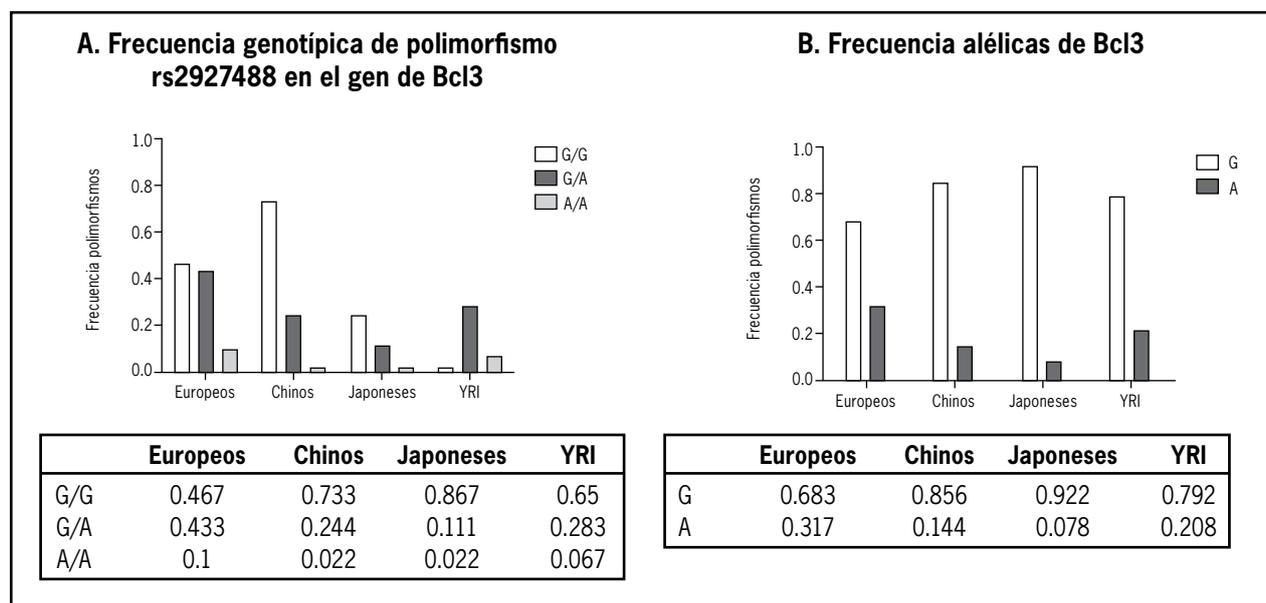


Figura 1. Frecuencia del polimorfismo en el gen Bcl3 rs2927488 en la población mundial. A) Frecuencia genotípica del polimorfismo rs2927488. B) Frecuencia alélica del polimorfismo rs2927488.

esta manera la progresión de la inflamación. Citoquinas proinflamatorias inducen la fosforilación y ubiquitinación de Bcl-3, estado que es capaz de activar las subunidades p50 / p52 de NF- κ B, promoviendo la transcripción de genes NF- κ B-dependientes, entre ellos los inflamatorios⁽³⁷⁾. Adicionalmente, se ha descrito que la enzima CYLD (Cylindromatosis Turban Tumor Syndrome) regula la permanencia de Bcl-3 en el núcleo. Esta enzima degrada las moléculas de ubiquitina en Bcl-3, facilitando su translocación o exportación bajo la forma de complejos Bcl-3-(p52)2 y Bcl-3-(p50)2 hacia el citoplasma, impidiendo su función regulatoria a nivel nuclear.

Desconocemos el papel bifuncional de Bcl-3 sobre los mecanismos de regulación de NF- κ B en el SII. El bajo grado de inflamación que caracteriza a este desorden sugiere la existencia de mecanismos de regulación operativos, pero que son insuficientes en el control completo de la respuesta inflamatoria. En un trabajo reciente realizado por nuestro grupo, demostramos un aumento significativo de niveles de mRNA de Bcl3 en relación a sujetos

controles⁽³⁸⁾, resultado similar a lo observado en pacientes irlandeses con enfermedad de Crohn⁽³⁹⁾. Además, observamos aumento de la expresión de la proteína de Bcl3 específicamente en células epiteliales de íleon, en pacientes chilenos con SII-D en relación a controles sanos⁽³⁹⁾. En conjunto estos hallazgos sugieren un papel relevante de Bcl-3 en SII.

El estudio de los mecanismos de regulación ejercidos por Bcl3 sobre la activación de genes por NF- κ B, así como su relación con la modulación de la respuesta inflamatoria en el epitelio intestinal de pacientes con SII, actualmente está siendo investigada por nuestro grupo de laboratorio.

CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

El papel que juega el factor genético sobre la aparición y desarrollo del síndrome de intestino irritable ha sido explorado por diversos grupos de investigación. Los resultados de la asociación de determinados polimorfismos genéticos con el SII,

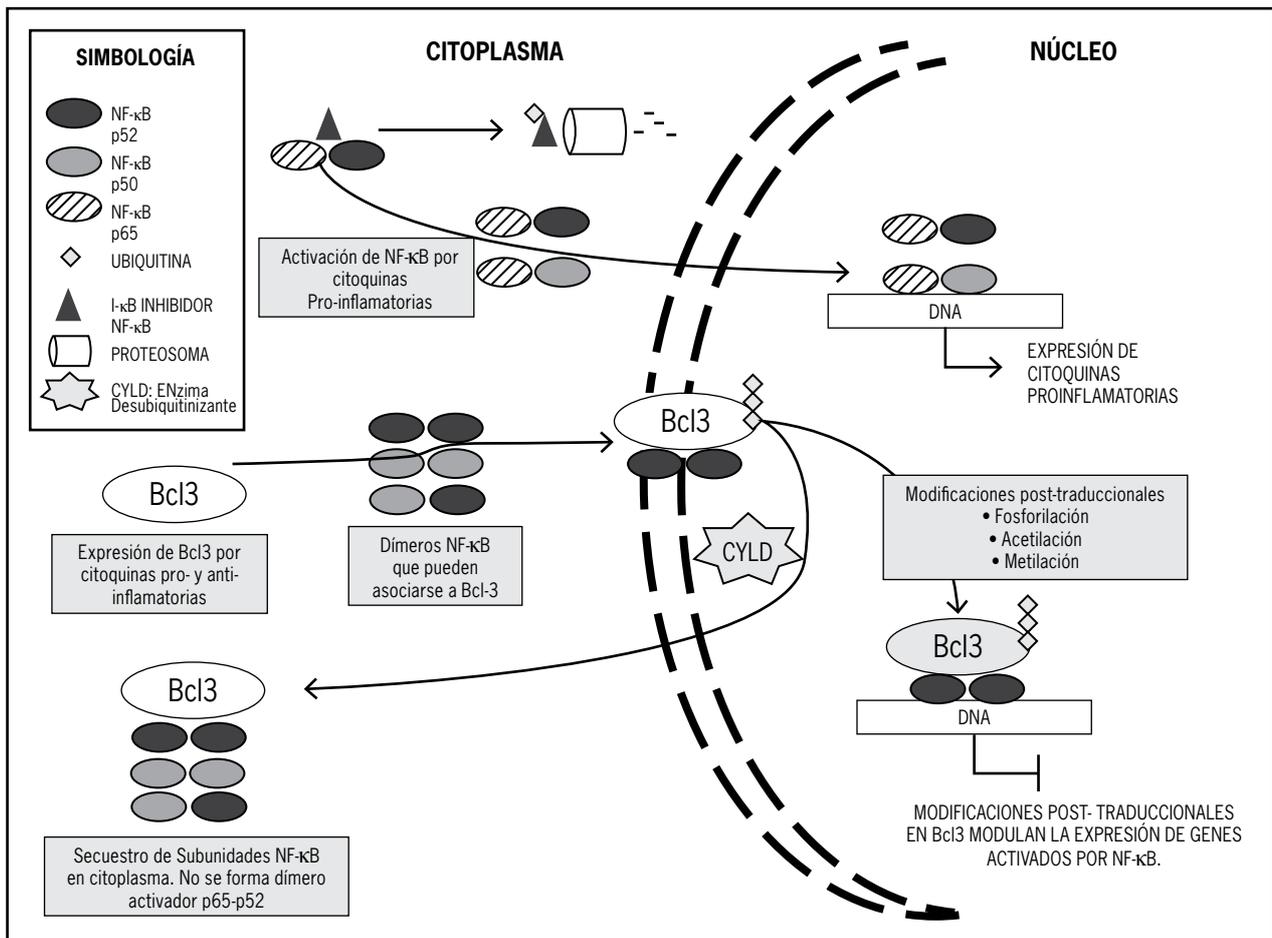


Figura 2. Esquema del efecto de las modificaciones post-traduccionales en la proteína Bcl3 sobre los mecanismo de regulación en la expresión de genes activados por NF-κB.

como acercamiento a encontrar un factor de riesgo genético para este trastorno, son controversiales debido a la gran heterogeneidad de las poblaciones de estudio.

Dentro de los numerosos polimorfismos genéticos estudiados, relacionados a alteraciones de la respuesta inmune intestinal, está el SNP rs2927488 (A/G) en el gen de Bcl3. Bcl3 es un factor regulador de la respuesta inmune, con propiedades bifuncionales de transactivación y transrepresión de genes activados por NF-κB, que dependen del estímulo y tipo celular. Estudios previos han relacionado la presencia de la variante polimórfica SNP rs2927488 (A/G) de Bcl3 con un riesgo relativo

de enfermedad de Crohn. Debido a que nuestros resultados preliminares indican que existe un aumento de la expresión de Bcl3 en pacientes con SII irlandeses y chilenos; en nuestro laboratorio hemos comenzado a investigar la relación que existe entre esta expresión aumentada y la presencia de la variante SNP rs2927488, como un factor de susceptibilidad de SII. La significancia de estos hallazgos, sumado al interés de comprender los mecanismos de regulación ejercidos por Bcl3 en la respuesta inflamatoria, aportará de manera significativa en la comprensión del desarrollo de este trastorno, así como en el manejo terapéutico adecuado de pacientes con SII.

Adicionalmente, el análisis de otros polimorfismos genéticos relacionados a los mecanismos neuroinmunes alterados en este desorden, nos permitirán configurar un panel molecular que demuestre el

papel del factor genético en la susceptibilidad al SII, con proyección de uso diagnóstico o pronóstico de este desorden.

REFERENCIAS

1. Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, Damiao A, Francisconi C, Frugone L et al. Latin-American consensus document on irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:325-43.
2. Madrid-Silva AM, Defilippi-Caffri C, Landskron-Ramos G, Olguín-Herrera F, Reyes-Ponce A, Castro-Lara A et al. Prevalencia de síntomas de intestino irritable en población asistente a centros comerciales de Santiago de Chile. *Revista de Gastroenterología de México* 2013;78:203-10.
3. Valenzuela J. Latin-American consensus document on irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2004:325-43.
4. Madrid AM. Controversias en síndrome de intestino irritable. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2010;21:197-206.
5. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1171-85.
6. Saito YA, Mitra N, Mayer EA. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2010;138:1276-85.
7. Halpert A, Drossman D. Biopsychosocial issues in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:665-9.
8. Dinan TG, Cryan J, Shanahan F, Keeling PW, Quigley EM. IBS: An epigenetic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:465-71.
9. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:71-80.
10. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
11. Delvaux M, Denis P, Allemand H. Sexual abuse is more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls. Results of a multicentre inquiry. *French Club of Digestive Motility. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:345-52.
12. Walker EA, Katon WJ, Roy-Byrne PP, Jemelka RP, Russo J. Histories of sexual victimization in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Am J Psychiatry* 1993;150:1502-6.
13. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122:1140-56.
14. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009;104:392-400.
15. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1311-7.

16. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001;121:799-804.
17. Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley NJ. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1343-50.
18. Saito YA, Zimmerman JM, Harmsen WS, et al. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:790-7.
19. Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, De Andrade M, Locke GR 3rd, Petersen GM. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:833-41.
20. Saito YA, Zimmerman J, Almazar Elder AE, Joseph J, Larson, Elizabeth J, Atkinson, Brooke L, Fridley et al. 179 Clinical Characteristics of Familial Irritable Bowel Syndrome (IBS) Differ from Sporadic IBS. *Gastroenterology* 2008;134:A-30.
21. Camilleri M. Genetics and irritable bowel syndrome: from genomics to intermediate phenotype and pharmacogenetics. *Dig Dis Sci* 2009;54:2318-24.
22. GENIEUR.EU.ScientificObjectives.<https://ssl.kundenserver.de/genieur.eu/index.php?main=home&subcat=Scientific%20Objectives>, 2012.
23. Brocke-Heidrich K, Ge B, Cvijic H, Pfeifer G, Löffler D, Henze C et al. BCL3 is induced by IL-6 via Stat3 binding to intronic enhancer HS4 and represses its own transcription. *Oncogene* 2006;25:7297-304.
24. Heissmeyer V, Krappmann D, Wulczyn FG, Scheidereit C. NF-kappaB p105 is a target of IkappaB kinases and controls signal induction of Bcl-3-p50 complexes. *EMBO J* 1999;18:4766-78.
25. Brenne AT, Fagerli UM, Shaughnessy JD, Jr., Vatsveen TK, Ro TB, Hella H et al. High expression of BCL3 in human myeloma cells is associated with increased proliferation and inferior prognosis. *Eur J Haematol* 2009;82:354-63.
26. Richard M, Louahed J, Demoulin JB, Renaud J. Interleukin-9 regulates NF-kappaB activity through BCL3 gene induction. *Blood* 1999;93:4318-27.
27. Kuwata H, Watanabe Y, Miyoshi H, Yamamoto M, Kaisho T, Takeda K et al. IL-10-inducible Bcl-3 negatively regulates LPS-induced TNF-alpha production in macrophages. *Blood* 2003;102:4123-9.
28. Dai R, Phillips RA, Ahmed SA. Despite inhibition of nuclear localization of NF-kappa B p65, c-Rel, and RelB, 17-beta estradiol up-regulates NF-kappa B signaling in mouse splenocytes: the potential role of Bcl-3. *J Immunol* 2007;179:1776-83.
29. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-721 e4.
30. Fransen K, Visschedijk MC, van Sommeren S, Fu JY, Franke L, Festen EA et al. Analysis of SNPs with an effect on gene expression identifies UBE2L3 and BCL3 as potential new risk genes for Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2010;19:3482-8.
31. http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/snp_details_B36?name=rs2927488&source=hapmap24_B36
32. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to

- neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-50.
33. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
34. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004;4:499-511.
35. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
36. Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries--a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:317-24.
37. Maeno-Hikichi Y, Chang S, Matsumura K, Lai M, Lin H, Nakagawa N. A PKC epsilon-ENH-channel complex specifically modulates N-type Ca²⁺ channels. *Nat Neurosci* 2003;6:468-75.
38. O'Carroll C, Moloney G, Hurley G, Melgar S, Brint E, Nally K et al. Bcl-3 deficiency protects against dextran-sodium sulphate-induced colitis in the mouse. *Clin Exp Immunol* 2013;173:332-42.
39. Beltrán CJ, MA, Defilippi C, Nally K, Melgar S, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Bcl3 expression is increased in Irritable Bowel Syndrome (IBS) patients independently of IL-10. 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy 2013:P4.13.03.

CORRESPONDENCIA

Dra. Caroll Beltrán Muñoz
Laboratorio de Inmunogastroenterología,
Servicio de Gastroenterología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Teléfono: 2978 8350
E-mail: cbeltran@med.uchile.cl

