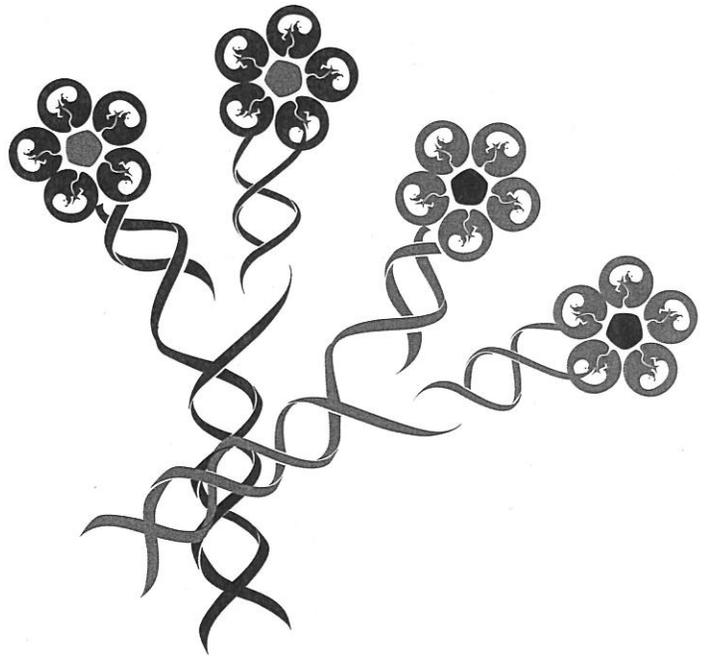


La medicina y la genómica: una nueva síntesis

Laura Vargas-Parada
Juan Pedro Laclette
(coordinadores)



Instituto Nacional de
Medicina Genómica
MEXICO

La medicina y la genómica: una nueva síntesis

LAURA VARGAS-PARADA
JUAN PEDRO LACLETTE
(coordinadores)



Fundación Mexicana
para la Salud



Instituto Nacional de
Medicina Genómica
MEXICO

FONDO DE CULTURA ECONÓMICA
FUNDACIÓN MEXICANA PARA LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

Primera edición, 2010

Vargas-Parada, Laura, y Juan Pedro Laclette (coords.)

La medicina y la genómica: una nueva síntesis / coord. de Laura Vargas-Parada, Juan Pedro Laclette. — México : FCE, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Fundación Mexicana para la Salud, 2010

298 p. ; 23 × 17 cm — (Colec. Biblioteca de la Salud)
ISBN 978-607-16-0161-2

1. Genoma humano 2. Genética humana 3. Medicina — Genoma I. Laclette, Juan Pedro, coord. II. Ser. III. t.

LC QH 477

Dewey 573.2 V134m

Distribución mundial

Diseño de portada: Laura Esponda Aguilar

D. R. © 2010, FUNDACIÓN MEXICANA PARA LA SALUD
Periférico Sur 4809, Col. El Arenal, Tepepan, Tlalpan,
C. P. 14610 México, D. F.

D. R. © 2010, FONDO DE CULTURA ECONÓMICA
Carretera Picacho-Ajusco, 227; 14738 México, D. F.
Empresa certificada ISO 9001: 2000

Comentarios: editorial@fondodeculturaeconomica.com
www.fondodeculturaeconomica.com
Tel. (55) 5227 4672 Fax (55) 5227 4694

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra, sea cual fuere el medio,
electrónico o mecánico, sin la anuencia por escrito del titular de los derechos.

ISBN 978-607-16-0161-2

Impreso en México • *Printed in Mexico*

XII. GENÉTICA DEL ASMA

LORENA OROZCO
SILVIA JIMÉNEZ-MORALES
YOLANDA SALDAÑA

EL ASMA es la enfermedad crónica más común entre niños y jóvenes de países industrializados (Kaiser, 2004; Woodruff *et al.*, 2004), con un estimado de 300 millones de personas afectadas a nivel mundial. La prevalencia de la enfermedad es variable entre países con desarrollo similar o incluso entre diferentes regiones de un mismo país (Masoli *et al.*, 2004; Mallol, 2004; Beggs y Bambrick, 2005).

En México, aunque la **prevalencia** de esta enfermedad varía de una región a otra, se calcula que existen por lo menos 10 millones de pacientes asmáticos (10%) (Rico-Méndez *et al.*, 2000) de los cuales 60-70% son niños (Mendoza-Mendoza *et al.*, 2001). El incremento en el tabaquismo y en los niveles de contaminación ambiental, así como el uso indiscriminado de antibióticos, parece tener repercusión en el aumento de la incidencia del asma (Gold y Wright, 2005).

La alta prevalencia del asma, aunada a la gran variedad de síntomas clínicos y de respuesta al tratamiento, hacen de esta entidad un importante problema de salud pública con un alto costo social y económico (Homa *et al.*, 2000; González-Burchard *et al.*, 2004; Pattemore *et al.*, 2004).

¿QUÉ ES EL ASMA?

El asma es una enfermedad compleja, con manifestaciones clínicas muy variadas. Se define como un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias caracterizado por tos, dificultad para respirar, opresión en el pecho y estertores sibilantes (respiración anhelosa semejante a un silbido), que se presenta en episodios recurrentes, particularmente durante la noche y la mañana.

En nuestro país se calcula que hay al menos 10 millones de personas con asma, de las cuales casi siete millones son niños.

Las manifestaciones clínicas se deben a la inflamación y obstrucción de las vías respiratorias como resultado de diversos procesos en los cuales intervienen varios tipos de células y elementos celulares como:

- i*) infiltración de distintos tipos de **leucocitos** (basófilos, eosinófilos, mastocitos, linfocitos);
- ii*) daño de células epiteliales y liberación de mediadores químicos como histamina, proteasas, triptasa, prostaglandinas y otras proteínas derivadas de eosinófilos (cuadro 1);
- ii*) participación de varias **citocinas**, principalmente de respuesta **Th2** (Carroll *et al.*, 1997; Minshall *et al.*, 1998; Holgate, 1999) (figura 1).

Estos fenómenos resultan en una respuesta excesiva de los bronquios a diferentes estímulos (hiperrespuesta bronquial: HRB), contracción del músculo liso, **edema**, secreción excesiva de moco, descamación de las células epiteliales y reparación del tejido bronquial (llamado remodelación) (Hinojosa, 1997; GINA, 2002) (figura 2). La HRB puede también manifestarse como una patología independiente del asma.

Cuadro 1. Principales mediadores celulares involucrados en el asma.

<i>Mediador</i>	<i>Efecto</i>
Histamina	Aumenta la permeabilidad vascular, provoca la contracción del músculo liso, tiene acción quimiotáctica para eosinófilos y estimula la síntesis de prostaglandinas (PG), el sistema parasimpático y la secreción de moco.
Triptasa	Produce vasodilatación capilar y edema en la mucosa bronquial así como broncoconstricción.
Prostaglandinas	Ocasionan vasodilatación, contracción del músculo liso de las vías aéreas y favorecen la agregación de plaquetas.
Proteasas	Producen secreción bronquial de moco, degradan la membrana basal de los vasos sanguíneos e inducen la generación de productos de desdoblamiento del complemento.
Proteína básica principal y catiónica eosinofílica	Aumentan la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso.

inflamación y obstrucción
 procesos en los cuales
 como:

basófilos, eosinófilos,

mediadores químicos
 idinas y otras proteí-

mente de respuesta
 (198; Holgate, 1999)

va de los bronquios
 (B), contracción del
 camación de las cé-
 rado remodelación)
 de también mani-

os en el asma.

provoca la contrac-
 quimiotáctica para
 prostaglandinas (PG),
 n de moco.

ema en la mucosa
 n.
 n del músculo liso
 ación de plaquetas.
 y degradan la mem-
 nducen la genera-
 del complemento.
 y la contracción del

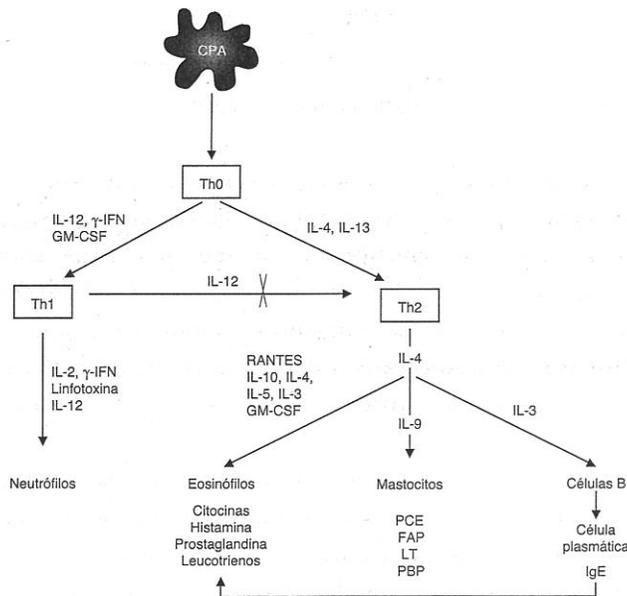


Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos y moléculas involucrados en la patogénesis del asma. CPA: célula presentadora de antígeno; FAP: factor activador de plaquetas; GM-CSF: factor estimulador de la colonia de macrófagos; IgE: inmunoglobulina E; γ -IFN: interferón gama; IL: interleucina; LT: leucotrieno; PBP: proteína básica principal; PCE: proteína catiónica de eosinófilos; RANTES: regulado en activación, expresado y secretado por células T normales; Th: linfocito T colaborador; Th0: linfocito T no activado.

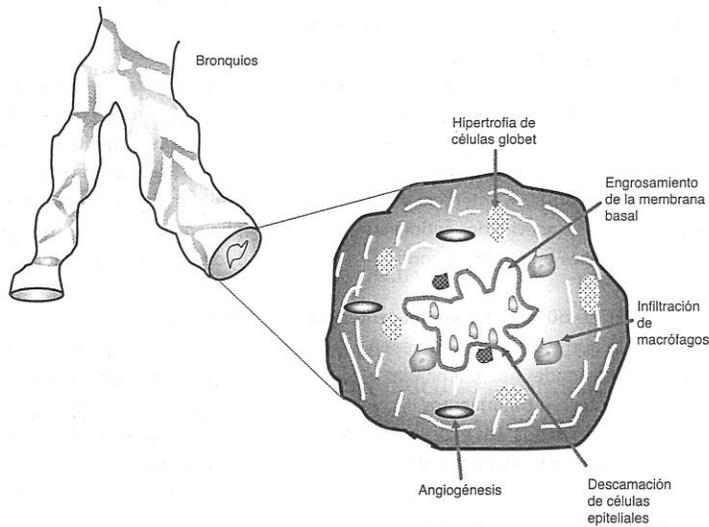


Figura 2. Cambios anatómicos de las vías aéreas de pacientes asmáticos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los broncodilatadores son medicamentos que dilatan y relajan las vías respiratorias y por lo tanto favorecen el paso de aire en los bronquios.

Dado que las manifestaciones clínicas del asma son muy variadas, con síntomas que pueden ser desde leves hasta muy graves, el diagnóstico diferencial y la asignación de un **fenotipo** clínico específico puede ser considerablemente confuso (cuadro 2). Es por ello que el asma es sobrediagnosticada, confundiendo con otros padecimientos pulmonares crónicos como la **fibrosis quística, bronquiectasis, disfunción laríngea episódica**, insuficiencia cardíaca temprana, **enfisema**, etc. (Larj *et al.*, 2002; Linden Smith *et al.*, 2004).

Una forma de diagnosticar el asma son los síntomas. Para confirmar dicho diagnóstico se debe realizar una prueba de función respiratoria mediante espirometría (medida del aliento o respiración), la cual se lleva a cabo utilizando un equipo que mide el volumen de aire que entra y sale de la vías aéreas durante un segundo (volumen espiratorio máximo por segundo: FEV1). Esta prueba determina el nivel de obstrucción de las vías

Cuadro 2. Clasificación del asma por su gravedad y tratamiento.

Clasificación	Características	Tratamiento
Intermitente	FEV1 > 80%, no interfiere con las actividades cotidianas y es de sencillo control farmacológico.	No necesario.
Persistente leve	FEV1 > 80%, en ocasiones interfiere con las actividades normales, y a veces requiere terapias más agresivas para su control.	Dosis bajas de corticosteroides inhalados y mantenimiento con cromonas, teofilina o modificadores de leucotrienos .
Persistente moderada	FEV1 60-80%, interfiere seriamente con las actividades cotidianas e implica un continuo control.	Dosis medias de corticosteroides inhalados, más dosis medianas de β_2 de acción prolongada o leucotrienos.
Persistente severa	FEV1 < 60%, síntomas frecuentes por lo que estos pacientes tienen actividades físicas limitadas y requieren tratamientos combinados. Las exacerbaciones ponen en peligro la vida.	Altas dosis de corticosteroides combinados con sustancias relacionadas con teofilina, β_2 agonistas de acción prolongada o modificadores de leucotrienos.

FEV1: Flujo respiratorio forzado/segundo.

CÓMO PUEDO SABER SI TENGO ASMA

Síntomas:

- ✓ Dificultad para respirar.
- ✓ Respiración con silbidos en forma recurrente.
- ✓ Opresión en el pecho al respirar.
- ✓ Tos, particularmente por la mañana o por la noche.
- ✓ Mayor dificultad para respirar en algunas épocas del año o después del ejercicio.

Qué debo hacer:

- ✓ Acudir inmediatamente al médico.
- ✓ No exponerse al humo del tabaco.
- ✓ Evitar cambios bruscos de temperatura.
- ✓ Mantener el ambiente libre de polvo y polen.
- ✓ No convivir con mascotas.
- ✓ Si realiza ejercicio precalentar y aumentar el nivel en forma gradual.

aéreas. El diagnóstico es positivo cuando se demuestra obstrucción bronquial al flujo aéreo y reversión de dicha obstrucción después del tratamiento con broncodilatadores, los cuales dilatan y relajan los bronquios mejorando el FEV1. La reversión de la obstrucción se establece cuando existe un incremento mayor al 15% del FEV1. Los niveles de inmunoglobulina E (IgE) total y específica, la presencia de proteína catiónica de eosinófilos (EPC) en suero, así como los niveles de óxido nítrico en el aire exhalado también resultan muy útiles para el diagnóstico del asma (GINA, 2002; Del Río Navarro *et al.*, 2004).

CLASIFICACIÓN

La gran diversidad de factores ambientales que desencadenan el asma y la variabilidad de su cuadro clínico hacen difícil su clasificación (Bel, 2004). La complejidad de los factores involucrados en su etiopatogénesis ha motivado que esta patología se clasifique de acuerdo con sus agentes desencadenantes: ocupacional (exposición a sensibilizadores ocupacionales como látex, detergentes, harinas, compuestos químicos, ejercicio, etc.), estacio-

El asma se clasifica en intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente severa, dependiendo de la gravedad de sus síntomas.

nal, por aspirina, por ejercicio, etc. Sin embargo, en la actualidad la clasificación más aceptada se basa en el curso y la gravedad de la enfermedad (GINA, 2002) (cuadro 2).

Otra clasificación se basa en la respuesta inmunológica. Así, el asma también se clasifica en **atópica** o *extrínseca* y no atópica o *intrínseca*. Atopia es un término utilizado para definir cualquier enfermedad asociada a la elevación de IgE en sangre y a las reacciones alérgicas positivas al reto con antígenos en pruebas cutáneas.

Dentro de las atopias se encuentran algunas enfermedades alérgicas como la rinitis, el asma, la urticaria, la alergia a los alimentos y la dermatitis de contacto, entre otras. Así, en el asma *atópica* se incluyen pacientes en los que puede demostrarse una reacción antígeno-anticuerpo desencadenada por **alergenos** comunes (ácaros, epitelio de gato o perro, polen, hongos, etc.). El asma atópica es más común en niños y frecuentemente se puede asociar con factores hereditarios.

En el asma *intrínseca* no es posible identificar alergenos desencadenantes, así como tampoco una elevación sérica de IgE. Este tipo de asma es más común en adultos y en muchos casos se asocia con pólipos nasales y sinusitis maxilar. En este grupo se incluye el asma por ejercicio, por aspirina y por estímulos emocionales como ansiedad, risa o llanto. Este tipo de asma con frecuencia requiere tratamientos agresivos como la administración de esteroides orales (Hinojosa, 1997; GINA, 2002).

RESPUESTA INMUNE

En el asma *atópica* la respuesta inmune inicia con la interacción de los alergenos ambientales con las células presentadoras de antígeno, las cuales a su vez activan a los linfocitos T colaboradores (Th0) induciendo una respuesta principalmente de tipo Th2, mediante la producción de interleucinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 y el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF). La liberación de estas citocinas conduce a la maduración y reclutamiento de mastocitos, eosinófilos y macrófagos, los cuales desempeñan un papel importante en el proceso inflamatorio y en la excesiva respuesta bronquial. Aunque las citocinas Th2 son las principales responsables de estas alteraciones, no se descarta la

participación de una respuesta tipo Th1, que resulta de una exposición no alérgica (por ejemplo aquella mediada por virus) (Holtzman *et al.*, 1998; GINA, 2002). La respuesta inmunológica en el asma no atópica es muy similar a la del asma atópica; la diferencia estriba en que en la primera no es posible identificar alérgenos desencadenantes y las concentraciones de IgE en suero total generalmente caen dentro de los valores normales. Existen propuestas que sugieren que el asma no atópica representa una forma de autoinmunidad o autoalergia.

ASMA: UNA ENFERMEDAD GENÉTICA

El asma como enfermedad de etiología multifactorial muestra una expresión **fenotípica** determinada por la interacción entre un número desconocido de factores genéticos y ambientales. Esta entidad sólo se desarrolla en sujetos que tienen un **genotipo** que les confiere susceptibilidad y que han sido expuestos a ciertos factores ambientales (Anderson y Morrison, 1998).

El asma sólo se desarrolla en sujetos con ciertas características genéticas que los hacen susceptibles y que han sido expuestos a ciertos factores ambientales.

Las evidencias que apuntalan el asma como una enfermedad genética se derivan principalmente de dos tipos de estudios epidemiológicos: estudios en familias y estudios en gemelos. Los estudios familiares definen el riesgo a desarrollar la enfermedad entre parientes de los afectados. Éstos han mostrado que el riesgo relativo (λ) para desarrollar asma entre los familiares de primer grado es de cuatro a cinco veces mayor que en la población general (20 a 25% y 4 a 5%, respectivamente) (Manian, 1997). Por su parte, los estudios en gemelos monocigotos (MC) y dicigotos (DC) permiten estimar la influencia cuantitativa de los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la enfermedad. Los estudios comparan la concordancia (frecuencia con la que se presenta una enfermedad o característica fenotípica en ambos gemelos) entre gemelos MC y DC. Se ha observado que en el asma la concordancia entre gemelos MC es aproximadamente de 19 a 30%, mientras que en los DC es de 5 a 12%. Dado que los gemelos MC comparten el 100% de su genoma y los DC comparten sólo 50%, una concordancia como la observada en el asma apoya fuertemente la participación de los factores genéticos en la etiología de la enfermedad. De hecho, el análisis de heredabilidad, sugiere que la fracción de la enfermedad

que puede ser atribuida a los genes es de 40 a 60% (Manian, 1997; Larj *et al.*, 2002).

GENES ASOCIADOS AL ASMA

La identificación de los genes que influyen en el asma se ha llevado a cabo principalmente en estudios de ligamiento y de asociación. Los estudios de ligamiento analizan la cosegregación de un marcador genético con la enfermedad entre los miembros de una misma familia, lo que ha permitido identificar regiones cromosómicas asociadas al asma.

Los estudios de asociación comparan la frecuencia de un marcador entre casos no relacionados y controles, e investigan su coocurrencia con la enfermedad a nivel poblacional. Este análisis puede realizarse mediante estudios basados en familias que permiten comparar la frecuencia con que padres heterocigotos transmiten un alelo específico o su alterno a sus hijos afectados (TDT: prueba de desequilibrio de transmisión) (figura 3). Estos últimos han contribuido a la identificación de genes asociados al desarrollo y la gravedad del asma, principalmente mediante el análisis de variaciones polimórficas de un solo nucleótido (SNP) localizadas en estos genes (Hoffjan *et al.*, 2003). La atopia y la HRB son dos de los fenotipos asocia-

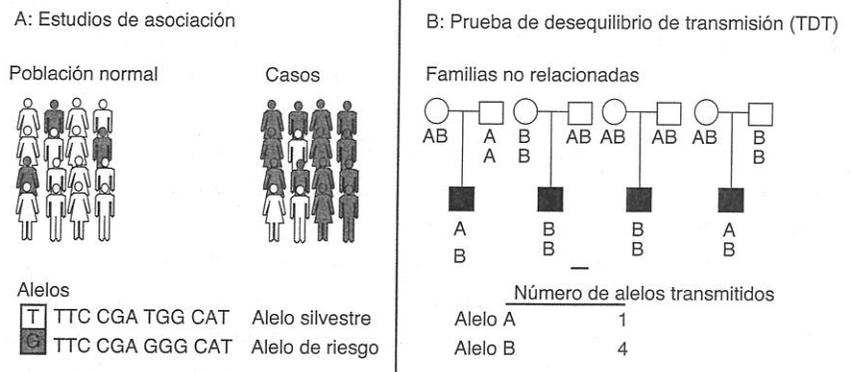


Figura 3. Estrategias de estudio para la identificación de polimorfismos genéticos de susceptibilidad, protección y modificadores de la enfermedad. A) Estudios de casos y controles: se comparan las frecuencias de un marcador entre grupos de individuos afectados no relacionados y la población normal.

dos con asma y es posible que los diferentes genes responsables de estas entidades actúen juntos para desarrollar el fenotipo completo de asma.

A la fecha, se han descrito tres grupos de genes asociados al asma:

- i) genes de susceptibilidad, los cuales contribuyen al desarrollo de la enfermedad;
- ii) genes modificadores, que son responsables de la expresión diferencial del fenotipo de la enfermedad entre pacientes con un mismo genotipo;

Cuadro 3. Principales genes asociados al asma y alergia.

Genes	Polimorfismo	Fenotipo	Referencia
<i>Citocinas y sus receptores</i>			
IL-4	-590C/T, Gln110Arg, C1112T	Asma, ↑IgE, DA	Noguchi <i>et al.</i> , 1998
IL-13	-1111C/T, C1055T, Q110R, R130Q	Asma, ↑IgE	Heinzmann <i>et al.</i> , 2000; Howard <i>et al.</i> , 2002; Wills-Karp <i>et al.</i> , 1998
IL-4R α	I50V, Q551R, Cys406Arg, Ser727Ala,	Atopia, gravedad del asma	Hersey <i>et al.</i> , 1997; Deichmann <i>et al.</i> , 1998; Howard <i>et al.</i> , 2002; Rosa-Rosa <i>et al.</i> , 1999
IL-13R α	A1398G	↑IgE	Heinzmann <i>et al.</i> , 2000;
α -TNF	-308G/A, -238G/A	Asma <i>Respuesta Inmune</i>	Witte <i>et al.</i> , 2002; Shin <i>et al.</i> , 2004
HLA-II	DRB1	HRB	Ober <i>et al.</i> , 1998; Wjst <i>et al.</i> , 1999; Moffatt <i>et al.</i> , 2001
FCeR1 β	Iso181Leu, Val183Leu, Gly237Gly, G237A	Atopia, asma	Shirakawa <i>et al.</i> , 1994; Hijazi <i>et al.</i> , 1998
<i>Metabolismo de drogas</i>			
ADRB2	Arg16Gly, Gln27Glu	Resistencia a β_2 agonistas, asma nocturna	Turki <i>et al.</i> , 1995; Dewar <i>et al.</i> , 1998
GCCR	Asp641Val, Ile729Val, Asn363Ser	Resistencia a GCS Mayor afinidad a GCS	Liggett, 1997 Huizenga <i>et al.</i> , 1998 Fenech y Hall, 2002
ALOX5	-GGGCGG-	Resistencia a antileucotrienos	Drazen <i>et al.</i> , 1999
ADAM33	D1, F1, L1, S1-2, T1-2, V1-7	Asma y HRB	Van Eerdewegh <i>et al.</i> , 2002; Howard <i>et al.</i> , 2003

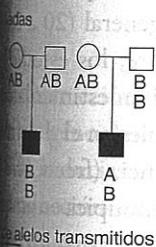
DA: dermatitis atópica; HRB: hiperrespuesta bronquial; GCS: glucocorticosteroides.

Manian, 1997; Larj *et*

se ha llevado a cabo
ción. Los estudios de
genético con la en-
lo que ha permitido

encia de un marcador
su coocurrencia con
de realizarse mediante
la frecuencia con que
su alterno a sus hijos
ción) (figura 3). Estos
asociados al desarro-
el análisis de variacio-
lizadas en estos genes
de los fenotipos asocia-

modo de transmisión (TDT)



alelos transmitidos

polimorfismos genéticos
enfermedad. A) Estudios
marcador entre grupos
ción normal.

iii) genes de respuesta al tratamiento, los cuales codifican para proteínas que participan en el metabolismo de los fármacos utilizados en el tratamiento (Fenech y Hall, 2002).

Dentro del grupo de genes de susceptibilidad y modificadores se incluyen los que codifican para proteínas involucradas en procesos inflamatorios, en la síntesis de IgE y en la respuesta inmune, tales como las citocinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y sus receptores, HLA, el factor de necrosis tumoral (TNF), GM-CSF, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGFA); la metaloproteasa ADAM33, entre otros (Anderson y Morrison, 1998; Cookson, 2002). Por otro lado, dentro del grupo de genes involucrados en la respuesta al tratamiento, se ubican los genes que codifican para el receptor β_2 -adrenérgico ($ADR\beta_2$), 5-lipoxigenasa (ALOX5), leucotrieno sintetasa C4 (LTC4S), el receptor de glucocorticosteroides (GCCR), etc. (Joos y Sandford, 2002) (cuadro 3).

La lista de genes implicados en asma sigue aumentando y se ha observado que el grado de asociación genética con la enfermedad muestra una amplia variación entre las poblaciones. A continuación se describen los genes candidatos que exhiben un mayor nivel de asociación con el asma y su respuesta al tratamiento en diferentes poblaciones.

Citocinas y sus receptores

La región q31 en el cromosoma 5 es de especial interés para el asma y atopia, ya que en esta región se localizan varios genes que modulan la respuesta atópica, como las citocinas IL-4, IL-13, IL-5, CD14 y GM-CSF. Estas moléculas son proteínas que actúan como mediadores de señales y están vinculadas en la inducción y control de una multitud de funciones celulares en los sistemas inmune y **hematopoyético**, dentro de las cuales, una muy importante es su participación en las reacciones inflamatorias dependientes de IgE (Cookson y Moffatt, 2000). En varios grupos étnicos (ingleses, japoneses, estadounidenses, holandeses y australianos) se ha encontrado ligamiento entre diferentes marcadores ubicados en esta región del cromosoma 5 y la presencia de asma, atopia e HRB (Marsh *et al.*, 1994; Meyers *et al.*, 1994; Postma *et al.*, 1995).

IL-4. El gen *IL-4* es uno de los principales candidatos involucrados en la patogénesis del asma. Este gen codifica para una **citocina** pleiotrópica esencial en la síntesis de IgE por los linfocitos B y la diferenciación de las células Th0 a Th2. A la fecha se han descrito cinco polimorfismos en la región promotora del gen *IL-4*, de las cuales sólo la variante -590C/T se ha encontrado asociada con niveles elevados de IgE en poblaciones americana y japonesa (Noguchi *et al.*, 1998).

IL-13. La interleucina 13 comparte actividad biológica con *IL-4*, incluso sus respectivos receptores comparten la subunidad *IL-4R α* . Sin embargo, *IL-13* realiza funciones únicas y existen evidencias en modelos animales que sugieren que la participación de esta interleucina es crucial en el desarrollo del asma (Gruning *et al.*, 1998; Wills-Karp *et al.*, 1998). Se ha observado que a diferencia de ratones con deficiencia en *IL-4*, los ratones deficientes en *IL-13* son incapaces de generar células sobreproductoras de moco en asmáticos y son deficientes en la recuperación de niveles básicos de IgE, después de la estimulación con *IL-4* (McKenzie *et al.*, 1998). Más aún, la *IL-13* puede inducir características fisiopatológicas de asma independientemente de *IL-4* (Gruning *et al.*, 1998).

Aun cuando la participación del gen *IL-13* en el desarrollo del asma en humanos es controvertida, existen estudios que también sugieren que este gen es un promotor clave de la enfermedad (Wills-Karp, 1998). Heinzmann *et al.* (2000) documentaron la asociación del asma atópica (extrínseca) y de la no atópica (intrínseca), con una variante en el gen *IL-13* (Q110R), en un grupo de pacientes con niveles elevados de esta interleucina. Posteriormente, Howard *et al.* (2002) reportaron que la variante -1111C/T de este gen contribuye significativamente a la hiperrespuesta bronquial y a la susceptibilidad al asma.

IL-4R α . Este gen se localiza en el cromosoma 16q y codifica para la cadena *IL-4R α* , componente esencial de los receptores *IL-4R* e *IL-13R* (Izuhara y Shirakawa, 1999). Se ha observado que ratones deficientes en *IL-4R α* no son capaces de inducir reacciones inmunes mediadas por Th2, ni de promover la síntesis de IgE. Estos datos indican que *IL-4R α* es un componente crucial para la unión y transducción de señales mediadas por las interleucinas *IL-4* e *IL-13*.

Se ha descrito un gran número de **SNP** (*single nucleotide polymorphism*) en la región codificadora de este gen. Entre ellos existen algunos que resultan en cambios de aminoácidos que alteran la función del receptor, tal como las variantes I75V y Q576R (también descritas como I50V y Q551R), que se han asociado a la susceptibilidad de asma y atopia en diversos estudios. Este último (576R) también se ha relacionado con aumento en los niveles de IgE en sangre, incluyendo el síndrome de hiper-IgE así como con la gravedad del asma (gen modificador) y al parecer tiene un efecto de dosis génica (Hersey *et al.*, 1997; Deichmann *et al.*, 1998; Rosa-Rosa *et al.*, 1999). Cabe hacer notar que en una muestra de pacientes asmáticos del occidente de México no se encontró asociación entre asma atópica y cuatro de los polimorfismos descritos en este gen (I50V, E375A, C406R y S761P).

IL-13R α 1 e *IL-13R α 2*. Ambos genes se localizan en Xq13 y codifican para las subunidades IL-13R α 1 e IL-13R α 2, las cuales constituyen el receptor para la IL-13 (IL-13R). La subunidad IL-13R α 1 se une débilmente a IL-13, aunque puede formar un heterodímero con IL-4R α y funcionar como un receptor tanto para IL-4 como para IL-13. En el gen que codifica para IL-13R α 1 se han identificado tres variantes, una de ellas, localizada en la región 3'UTR (A1398G), presenta una asociación significativa con niveles elevados de IgE en sangre en la población británica (Heinzmann *et al.*, 2000). Ésta es la primera evidencia de un desorden atópico ligado al cromosoma X. No se conoce la función de la subunidad IL-13R α 2, aunque se sabe que une su ligando con gran afinidad. Hasta el momento no existen reportes de polimorfismos en este gen asociado con asma.

Genes asociados a la respuesta inmune e inflamatoria

HLA. Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) se localizan en la región q11-22 del cromosoma 6. Las evidencias genéticas más sólidas asocian el asma y atopia con diferentes alelos de HLA clase II, particularmente el locus HLA-DRB1 (Ober *et al.*, 1998; Wjst *et al.*, 1999; Moffatt *et al.*, 2001; Torio *et al.*, 2003). Los genes HLA Clase II presentan un papel ampliamente reconocido en la capacidad para responder a aler-

genos específicos. También se ha demostrado una asociación entre loci particulares del HLA y otras enfermedades autoinmunes, así como con la hiperreactividad de la piel a algunos alérgenos ambientales (Daniels *et al.*, 1996).

TNF α . El gen TNF α se encuentra cercano al locus HLA-B y tiene un papel central como mediador de la respuesta inflamatoria y en la regulación de la respuesta inmune. Aunque los datos recientes son controvertidos, se ha reportado que dos polimorfismos localizados en la región promotora de este gen (-308G/A y -238G/A) presentan una asociación significativa con el asma (Moffatt y Cookson, 1997; Witte *et al.*, 2002; Shin *et al.*, 2004).

FcER1 α . El gen FcER1 α se localiza en el cromosoma 11q13 y codifica para la cadena α del receptor de alta afinidad para IgE de los mastocitos. Se han descrito al menos tres polimorfismos en este gen asociados a fenotipos determinados: dos de ellos (I181L y V183L) se relacionan con un aumento en los niveles de IgE en suero, atopía e HRB y el otro (E237G) se asocia con HRB e hiperrespuesta al reto con alérgenos en pruebas cutáneas (Shirakawa, *et al.*, 1994; Hijazi *et al.*, 1998).

Genes en el metabolismo de drogas

ADR β_2 . El locus de este gen se encuentra en el cromosoma 5q31-32. La mayor parte de los estudios han mostrado que la asociación entre los polimorfismos del gen del receptor β_2 -adrenérgico (ADR β_2) y la susceptibilidad al desarrollo de asma es muy débil o no existe (Dewar *et al.*, 1998). Sin embargo, se ha observado una asociación significativa con la respuesta al tratamiento y con la gravedad de la enfermedad (Hoffjan *et al.*, 2003); cuatro de los nueve polimorfismos reportados para este gen resultan en sustituciones de aminoácidos en las posiciones 16, 27, 34 y 164, que con excepción del 34, alteran la función del receptor, lo cual se ve reflejado en los síntomas de la enfermedad (Liggett, 1997). Por ejemplo, pacientes homocigotos para el polimorfismo Gly16 presentan síntomas nocturnos con mayor frecuencia, parecen tener mayor hiperreactividad de las vías respiratorias a histamina y muestran una pobre respuesta al tratamiento con β_2

agonistas. Aunque los β_2 agonistas son los broncodilatadores de elección para el manejo del asma, los pacientes homocigotos Gly16/Gly16 pueden requerir corticosteroides y/o inmunoterapia (Reihaus *et al.*, 1993; Turki *et al.*, 1995; Liggett, 1997; Dewar *et al.*, 1998). En población mexicana también se ha demostrado asociación del alelo Gly16 con la presencia de asma nocturna (modificador de la enfermedad) (Santillán *et al.*, 2003).

GCCR. El gen *GCCR* también se localiza en 5q31 y codifica para el receptor de glucocorticosteroides. Los glucocorticosteroides son potentes antiinflamatorios y también son cruciales en el tratamiento del asma. Se ha observado que la sustitución de un simple aminoácido en la posición 641 (V641N) o en la posición 729 (V729I) de la proteína *GCCR*, resulta en una afinidad a glucocorticosteroides tres o cuatro veces menor que la proteína silvestre, mientras que la presencia del polimorfismo N363S se asocia con una alta sensibilidad a estos fármacos aun en individuos sanos (Huizenga, *et al.*, 1998; Fenech y Hall, 2002).

ALOX5. Este gen se localiza en el cromosoma 10q11 y codifica para la enzima 5-lipoxigenasa (5-LO) que sintetiza leucotrienos a partir de ácido araquidónico. Los leucotrienos son una gran familia de proteínas que actúan como mediadores de los procesos inflamatorios de las vías aéreas. Estas proteínas son liberadas de eosinófilos, neutrófilos y mastocitos, e inducen la contracción del músculo liso de las vías aéreas, la extravasación plasmática y la hipersecreción de moco, por lo que una variedad de drogas están dirigidas a inhibir a la enzima 5-LO (Joos y Sandford, 2002). Dentro de la región promotora de este gen se han identificado tres polimorfismos funcionales que disminuyen la actividad del promotor del gen *ALOX5* (Fenech y Hall, 2002).

Genes modificadores

Dos de los principales genes modificadores de la patogénesis del asma identificados a la fecha son $ADR\beta_2$, descrito arriba y el gen *ADAM33*.

ADAM33. Este gen se localiza en el cromosoma 20p13 y codifica para una proteína con función de desintegradora y metaloproteasa. *ADAM33* está in-

volucrado en la patogénesis de la hiperrespuesta bronquial y la remodelación de la pared de las vías aéreas. Su asociación con el asma fue establecida por Van Eerdewegh *et al.* (2002), quienes identificaron 14 SNP fuertemente asociados a esta patología, en un estudio de casos y controles en población caucásica, aunque un análisis de TDT mostró posteriormente que sólo cinco de ellos fueron positivos. Estas observaciones fueron apoyadas por Howard *et al.* (2003) en poblaciones afroamericana, caucásica e hispana de los Estados Unidos. Sin embargo, en un estudio realizado por Lind *et al.* (2003) en un grupo de pacientes mexicanos y puertorriqueños no se logró documentar dicha asociación; es probable que la falta de reproducibilidad de estos datos muestre la existencia de diferencias inter e intrapoblacionales, pero también existe la probabilidad de que tales diferencias sean por cuestiones metodológicas.

CONCLUSIONES

El asma es considerada un problema de salud pública por su alto costo social y económico. Es una enfermedad multifactorial cuya complejidad se debe a la gran variedad de cambios patológicos que afectan diferentes tipos celulares y a la multitud de vías patogénicas que inducen estos cambios y que resultan en un fenotipo muy heterogéneo.

Los importantes avances de la medicina genómica nos están permitiendo entender la variabilidad genética, su interacción con el ambiente y sus implicaciones en el cuidado del paciente. En los últimos años se ha identificado una gran diversidad de microsátélites y SNP en numerosos loci de tres grupos de genes cuya función hace de ellos posibles candidatos para la etiopatogenia del asma: *a)* genes de susceptibilidad, los cuales contribuyen al desarrollo de la enfermedad; *b)* genes modificadores, relacionados con la gravedad de los síntomas, y *c)* genes de respuesta al tratamiento como aquellos que codifican para receptores y proteínas metabolizadoras de drogas.

En México, la mayoría de las investigaciones sobre asma se han enfocado a su estudio clínico y epidemiológico, los cuales revelan una prevalencia del asma muy variable entre diferentes regiones geográficas del país. Por otro lado, aunque existen pocos estudios genéticos del asma, los resul-

tados obtenidos sugieren que los factores genéticos que confieren susceptibilidad a esta entidad son diferentes a lo que se ha informado en otras poblaciones, como se describe en este mismo capítulo para los genes IL-4R α y ADAM33. Es evidente que se requieren más estudios poblacionales sistematizados y con criterios unificados para la selección de los grupos de estudio, que permitan identificar marcadores genéticos útiles para el diagnóstico, clasificación, tratamiento y prevención del asma.