

Herencia en asma

Heredity in asthma

Dr. Irma Rosa López Pérez^I

^I Especialista de I Grado en Pediatría. Especialista en Neumología Pediátrica. Hospital Pediátrico Docente «Pedro Borrás Astorga». La Habana, Cuba.

RESUMEN

El asma es una enfermedad compleja, asociada a una alta prevalencia de alergia. Ambas, el asma y la alergia, son causadas por complejas interacciones del genoma con el medioambiente. Constituye un desafío investigar las bases de la susceptibilidad genética en asma y atopia, puesto que son múltiples los factores genéticos y medioambientales los que interactúan para modular su heterogénea expresión clínica. La expresión de la enfermedad se hace aún más heterogénea si consideramos aspectos como la gravedad, la evolución natural o la respuesta al tratamiento. Nos propusimos referirnos a los aspectos relacionados con la herencia en el asma, dada la relevancia que tiene la interpretación de esta participación genética en la comprensión de la fisiopatología que subyace en la historia natural del asma, en su gravedad y en la respuesta al tratamiento. Este análisis nos permitirá asumir conductas terapéuticas eficaces desde la misma emergencia del asma.

Palabras clave: Asma, herencia, enfermedad compleja, heterogénea expresión clínica, polimorfismo genético, genes susceptibles, genes candidatos.

SUMMARY

Asthma is a complex disease associated with a high prevalence of allergy. Both, asthma and allergy are caused by complex interactions of the genoma with the

environment. It is a challenge to investigate the bases of genetic susceptibility in asthma and atopy, since there are multiple genetic and environmental factors that interact to modulate their heterogeneous clinic expression. The expression of the disease is even more heterogeneous if we consider aspects such as severity, natural evolution or the response to treatment. We proposed to refer to those aspects related to heredity in asthma, taking into account the importance of interpreting this genetic participation in the understanding of the physiopathology underlying in the natural history of asthma, in its severity and in the response to treatment. This analysis will allow us to follow efficient therapeutic conducts from the very emergence of asthma.

Key words: Asthma, heredity, complex disease, heterogeneous clinical expression, genetic polymorphism, susceptible genes, candidate genes.

INTRODUCCIÓN

El asma es un conjunto de alteraciones caracterizadas por episodios de obstrucción de la vía aérea, que pueden modificarse con tratamiento y, menos frecuentemente, de forma espontánea. El principal rasgo que caracteriza al asma es la hiperreactividad de las vías aéreas ante una amplia variedad de estímulos exógenos y endógenos.

Existen factores que confieren a las vías aéreas la susceptibilidad de expresar estos rasgos clínicos, y entre ellos se hallan los fenómenos de inflamación mucosa, que involucran células inflamatorias activadas procedentes de la circulación y células residentes (mastocitos, eosinófilos, y linfocitos T); la polarización de la respuesta inmunitaria; y la activación o reactivación de la unidad trófica epitelio-mesenquimatoso que puede generar la respuesta alterada de células estructurales en la vía aérea (células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales, células de músculo liso). A estos procesos se asocia la exacerbación de la actividad de los mecanismos neurales.^{1,2}

GENÉTICA EN EL ASMA

Los estudios muestran que el asma es una enfermedad compleja que es fruto de una herencia poligénica multifactorial, en la cual no es posible inferir el genotipo a partir del fenotipo, puesto que la expresión de este último está determinada por la interacción de múltiples genes, en diferentes *loci*. En esta interacción poligénica cada gen ejerce su efecto en la expresión de un carácter o rasgo cuantitativo. La expresión fenotípica es función de la predisposición de los genotipos y de su interacción con el medio ambiente.³⁻⁵

El estudio de esta herencia es difícil. Resulta un gran desafío identificar la susceptibilidad para desarrollar asma, puesto que no existe definición fenotípica uniforme en esta enfermedad compleja. La expresión clínica de la enfermedad es muy

heterogénea, lo cual hace complejos los estudios de asociación. Existen fenotipos asociados a la enfermedad, como son la hiperreactividad bronquial (específica o no específica); la atopia (incremento de los niveles de IgE totales y específicos en suero, pruebas cutáneas positivas a los trofoalergenos); y la eosinofilia (en sangre periférica, en secreción nasal y bronquial). La expresión de la enfermedad se hace aún más heterogénea si consideramos aspectos como su gravedad, evolución natural (edad de comienzo, presentación, posibilidades de remisión) o la respuesta al tratamiento.^{3,4}

Constituye un desafío investigar las bases de la susceptibilidad genética en asma y atopia, puesto que son múltiples los factores genéticos y medioambientales que interactúan para modular su heterogénea expresión clínica. No obstante, estudios del genoma en familias de seis poblaciones diferentes han permitido identificar regiones del genoma humano que contienen genes de la susceptibilidad para desarrollar asma o fenotipos relacionados al asma ([figura 1](#)).^{3,6}

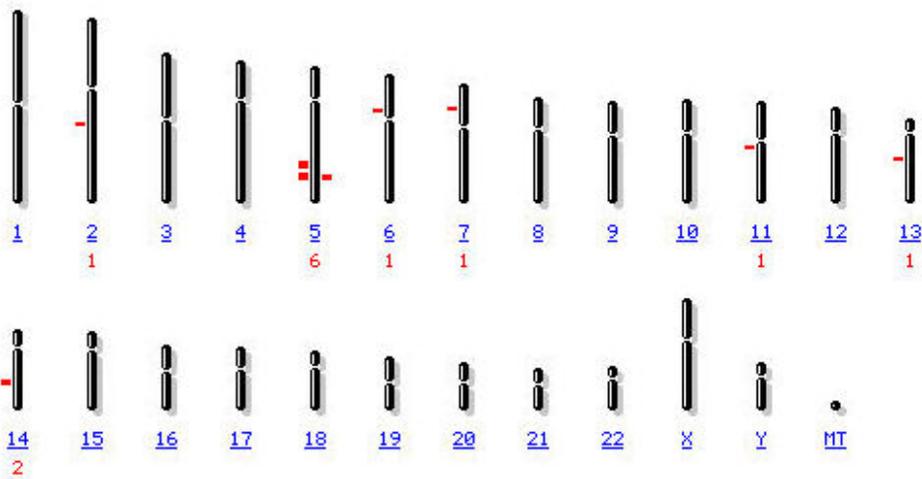


FIGURA 1. Representación del genoma humano. Genes susceptibles para asma y atopia

ESTUDIO DE GENES CANDIDATOS

Las regiones cromosómicas mencionadas albergan genes candidatos de ser genes susceptibles para asma o fenotipos relacionados. El estudio de polimorfismos en genes que subyacen en estas regiones del genoma permite asociar la contribución de genes específicos en los mecanismos de la enfermedad. Aunque la contribución molecular precisa de cada gen candidato no se conoce del todo, se sabe que su acción genética primaria está involucrada en las alteraciones bioquímicas y fisiológicas de la enfermedad genética compleja.^{3,6-11}

Los genes candidatos para el asma y la alergia son fieles exponentes de la apasionante relación entre la variabilidad genética y la heterogénea expresión clínica que se aprecia en la historia natural de la enfermedad e incluso en la respuesta terapéutica.

Al apreciar la función de los genes candidatos para asma y alergia, podemos inferir que su contribución en la fisiopatología de la enfermedad es compleja: se relacionan con la polarización de la respuesta inmunitaria y con los procesos de coestimulación celular relacionados con la regulación isotópica de la síntesis de inmunoglobulina E; se asocian con la expresión de mediadores de la inflamación y de receptores para factores de crecimiento y fibrogénicos que intervienen en las respuestas de las células del mesénquima. También son fuente de expresión de receptores relacionados con la respuesta terapéutica (véase [tabla](#) de genes candidatos para el asma y la alergia).

Como mencionamos anteriormente, la expresión local de genes en la vía aérea regula y orquesta las respuestas de reacción inflamatoria, inmunológica, y de reparación (remodelación tisular). Clínicamente esta participación genética puede expresarse en la historia natural del asma, en la gravedad de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.

POLIMORFISMO GENÉTICO

Los polimorfismos son expresión de la variabilidad genética. Desde el punto de vista molecular son variaciones en la secuencia del ácido desoxi-ribonucleico o DNA (ADN) de un *locus*. En el *locus* polimórfico existen como mínimo dos alelos, y las variaciones en la secuencia del DNA están presentes en la población con una frecuencia mayor del 1 %.¹²

Cerca del 90 % de las variaciones del genoma humano involucran un solo nucleótido o base ('single nucleotide polymorphisms' [SNP] o 'snips'). Debido a la redundancia del código genético, algunas de estas variaciones en la secuencia del DNA pueden tener poco o ningún efecto en la secuencia de aminoácidos de la proteína. De otra parte, los cambios en las regiones codificantes del gen pueden o no tener consecuencias funcionales en el producto génico.¹²

Múltiples polimorfismos funcionalmente activos se han descrito en genes candidatos; estos se relacionan con la variabilidad individual en la fisiopatología y en la respuesta al tratamiento para el asma y la alergia, por ejemplo, polimorfismos que incrementan la secreción de IL4 y polimorfismos en regiones codificantes del gen para interleucina (IL) 13 (IL-13) -algunos de estos fuertemente asociados con el aumento de los niveles de inmunoglobulina E en suero-; polimorfismos en regiones codificantes del gen para receptores como: IL4R, IL2R, subunidad β del receptor de alta afinidad para IgE (Fc ϵ RI β), factor de transformación del crecimiento β RI y II (TGF- β RI, II), y del β_2 adrenoreceptor ([figura 2](#))-, así como, polimorfismos en la región promotora del leucotrieno C4 (LTC₄) sintetasa y lipoxigenasa (LO), entre otros.^{3,4,6,8-11,13}

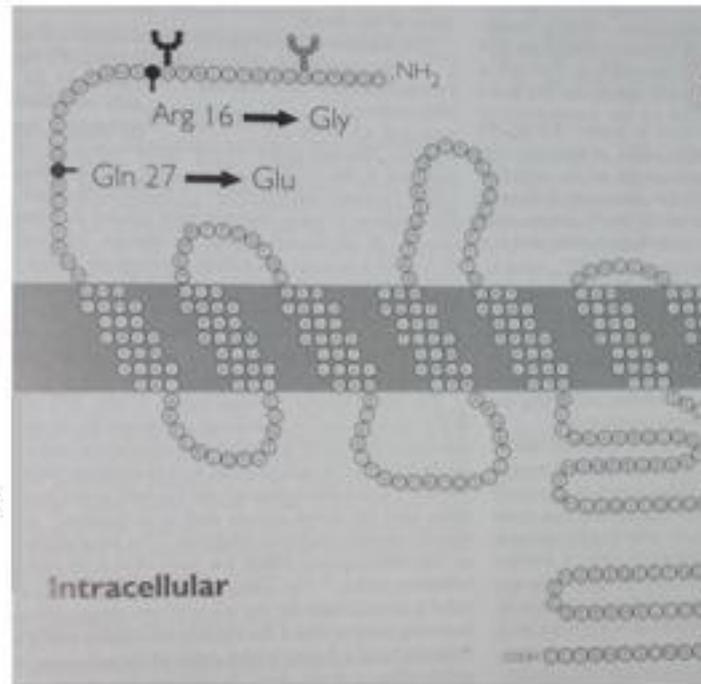
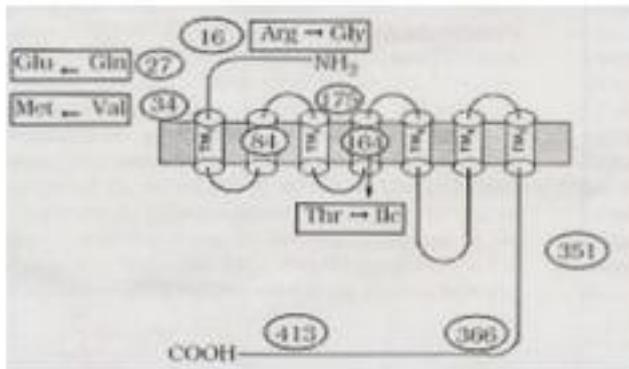


FIGURA 2. Estructura del receptor β_2 adrenérgico y los sitios de polimorfismo reportados. ²

Estudios significan -cada vez con más consistencia- la participación de este tipo de variación genómica, SNP, como factor de riesgo que puede influenciar, a través de interacciones genético-medioambientales, el surgimiento del asma y de otras enfermedades complejas.¹²

Referencia a las interacciones genético-medioambientales en los orígenes del asma desde los primeros años de la vida

Se reconoce que el asma es resultado de la interacción de factores genéticos y medioambientales.^{1-7,14-16} Los estudios acerca del comportamiento de la respuesta inmunitaria en etapas tempranas de la vida, y sobre todo, los trabajos que relacionan los efectos del medioambiente en el desarrollo de la polarización de la respuesta inmunitaria, contribuyen a identificar importantes determinantes en los mecanismos inmunológicos que subyacen en asma y alergia.

Particular interés se confiere a los eventos que influyen la inmunodesviación en la maduración posnatal del sistema inmunitario; entre ellos tenemos la exposición a microbios medioambientales: la flora gastrointestinal, la dieta, la exposición a alérgenos, la permanencia o cuidados en colectividades en la niñez temprana o la existencia de hermanos mayores en el hogar, el tabaquismo pasivo, y la variabilidad genética, entre otros.^{3,14-17}

Estudios sobre el comportamiento de la secreción de interferón gamma (IFN- γ), han demostrado que el desarrollo de la capacidad de producción de IFN- γ temprano en la vida, se asocia a la exposición a microbios medioambientales, la cual es capaz de influenciar la maduración del sistema inmunitario hacia un predominio en la respuesta

de la célula T colaboradora de tipo 1 (Th₁). Aunque los mecanismos relacionados con la polarización de la respuesta inmunitaria aún no están totalmente interpretados, se plantea que las infecciones bacterianas en la niñez pueden proteger contra el desarrollo de la alergia a través de productos microbianos, como son los lipopolisacáridos (LPS) de la pared bacteriana y los oligonucleótidos (CpG) derivados del DNA bacteriano, los que propician señales de activación para la maduración de los linfocitos Th₁.^{11,14,16}

Autores han descrito la asociación entre variación en la región promotora del gen para CD14 y fenotipos atópicos. Se plantea la hipótesis de que la diversidad genética del gen para CD14 pudiera influir en el balance entre susceptibilidad y resistencia a las enfermedades alérgicas, pues altos niveles de sCD14, genéticamente determinados, pudieran modular el balance Th₁ - Th₂ y la síntesis de IgE.^{11,14,16}

Von Mutius y colaboradores investigan, en 1314 niños, la asociación entre infecciones tempranas en la niñez y el subsecuente desarrollo de asma. El estudio constata que las infecciones virales repetidas en los primeros tres años pueden reducir el riesgo de asma a la edad escolar de 7 años. Los autores plantean que estas infecciones pudieran estimular la orientación del sistema inmunitario hacia el fenotipo Th₁.¹⁵

El trabajo prospectivo de *Hoffjan* estudia los efectos de la interacción de 72 polimorfismos en 45 *loci* candidatos involucrados en la respuesta inmunitaria y la exposición en cuidados colectivos en el primer año de la vida.¹⁷ El objetivo del estudio fue identificar genes específicos que pueden influenciar el perfil de respuesta de citoquinas (Th₁ [IFN-γ], Th₂ [IL-5, IL-13], T_{reg} [IL-10]) y el desarrollo de fenotipos atópicos. Los autores constatan que polimorfismos en tres *loci*, NOS, FcεRIβ, y IL-4R, mostraron asociaciones con fenotipos inmunológicos o atópicos. Sin embargo, a diferencia de otros estudios realizados en muestras de niños no seleccionados,¹⁸ este trabajo de *Hoffjan* en 208 niños evaluados de alto riesgo de desarrollar asma o alergia, constata que los cuidados colectivos en el primer año de vida no muestran efecto protector contra fenotipos atópicos ni asma, que pudieran ser explicados por el mayor número de infecciones virales entre niños que reciben cuidados colectivos.¹⁷

Los estudios afirman que el medioambiente ejerce su influencia a nivel del DNA a lo largo de la vida. La doble hélice interactúa con el medioambiente (estilo de vida) directa o indirectamente para predisponer o protegernos de desarrollar la enfermedad. Se plantea que la temprana exposición a factores medioambientales pudiera afectar la regulación de genes críticos por mecanismos donde la mutación no sería el único modo de alterar la función del gen, y esto determinaría la respuesta a factores medioambientales y el subsecuente riesgo de desarrollar enfermedad. Ello debe comprenderse antes de que los múltiples determinantes de susceptibilidad (genéticos y medioambientales) subyacentes de enfermedades humanas puedan reconocerse completamente.^{19,20} Este pronunciamiento debe ser particularmente interpretado desde la misma emergencia del asma, en su calidad de enfermedad compleja.

Tabla. **Genes candidatos para el asma y la alergia**

Gen candidato	Regiones de localización cromosómica	Función
---------------	--------------------------------------	---------

CD 28	2q	<ul style="list-style-type: none"> • Coestimulación celular, participa en la regulación de la síntesis de IgE • Proliferación de células T
IL-3	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	CSF: macrófagos, eosinófilos, granulocitos
IL-5	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • CSF: eosinófilos, basófilos, células B • Potencia la acción de IL-4
IL-4	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la señal de transducción y activación de STAT 6 • Induce cambio Cε • Aum. la expresión de MHC-II, de CD 23, de ICAM etc. • Efectos en células estructurales.
IL-13	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • CSF: eosinófilos, basófilos, mastocitos. • Efectos en células estructurales.
IL-9	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • CSF: mastocitos. • Sobrevive células T.
β ₂ adrenoreceptor	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Receptor acoplado a proteínas Gs. • Acciones broncodilatadores β₂.
GRL receptor corticoesteroides	5q 31-33 (<i>cluster</i>)	Acciones de los corticoesteroides.
LTC ₄ sintetasa	5q 35	Generación cys. leucotrienos: LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ .
MHC clase II	6p 21.3 - 23 (21-22)	Reconocimiento de antígeno, soporta la especificidad de la respuesta inmunitaria.
TNF-α	6p 21.3 - 23	Citoquina pleiotrópica, mediador de la respuesta inflamatoria.
5 LO	10q 11.2	Síntesis de leucotrienos.
Fcε RI β	11q 13	<ul style="list-style-type: none"> • Regula la señalización de IgE. • Activación degranulación celular.
CC 16 (CC 10)	11q 12-13	Proteínas antiinflamatorias de pulmón.

STAT 6	12q 13 - q 24	<ul style="list-style-type: none"> • Síntesis citoquinas involucradas en la regulación isotípica de la IgE. • Síntesis eosinófilos.
i NOS	12q 24.3 (23)	Producción de NO: proinflamatorio, broncodilatador.
IFN- γ	12q 23	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la actividad de IL4. • Control de la síntesis de NO.
IL-4 R α	16p 12.1	<ul style="list-style-type: none"> • Señal de IL-4. • Activación de STAT 6.
TGF β	19 q 13.1-13.3	Aumenta síntesis de IgE, citoquina profibrótica y pleiotrópica.
TCR α	14 q 11.2	Respuesta inmune dirigida a antígeno, puede modificar la respuesta IgE específica a Ag.
ADAM 33	20 p 13	<ul style="list-style-type: none"> • Se expresa en células del mesénquima. • Se relaciona con la estructura y función de la vía aérea.
CD14	5 q 31.1	<ul style="list-style-type: none"> • Molécula requerida para la activación celular inducida por endotoxinas. • Receptor multifuncional. • Receptor de LPS. • Polarización Th1-Th2.

AGRADECIMIENTOS

Mi especial agradecimiento a los profesores Dra. Lidia Rodríguez y Dr. Luis Heredero, por el valioso asesoramiento que me brindaron en la interpretación técnica de los artículos relacionados con la herencia en el asma y en la revisión de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
2. Barnes PJ, Djukanovic R, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Respiratory Medicine*. 3rd Ed. Vol 2. USA: Elsevier;2003. Pp.1212-65.
3. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
4. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:895-901.
5. Wiesch DG, Meyers DA. Strategies for analyzing genotype-phenotype relationships in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S482-6.
6. Howard TD, Meyers DA, Bleecker ER. Mapping susceptibility genes for asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S477-81.
7. Duncan T. Asthma Overview 2001-2002. The Future of Public Health Millennial Symposium Series. "Genes and the Environment: The Origins of Asthma". December 14, 2001 in Snyder Auditorium.
8. Marthan R. Polymorphisme génétique des récepteurs β_2 -adrénergiques. *AER* 1997; :56-8.
9. Duetsch G, Illig T, Loesgen S. STAT6 as an asthma candidate gene: polymorphism-screening, association and haplotype analysis in a Caucasian sib-pair study. *Hum Mol Genet* 2002;11:613-21.
10. Barnes KC, Friedhoff LR, Nickel R. Dense mapping of chromosome 12q 13.12-q23.3 and ni asma, que pudieran ser explicados por el mayor número de infecciones virales entre niños que reciben cuidados colectivos.¹⁷
11. Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin SO. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:965-9.
12. De Weerd SE. What's a Genome? Written for the genome news network. Ed Cullinton B. executive editor GNN. 2003 [monograph on the internet]. Available at: www.laskerfoundation.org/rprimers/gnn/wagn/whats_a_genome.doc
13. Barnes PJ, Djukanovic R, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Respiratory Medicine*. 3rd Edition 2003. Edited by Gibson G.J. USA: Elsevier; 2003. Pp.1212-64.
14. Martínez FD. Asthma as an immune system disease 2001-2002. The Future of Public Health Millennial Symposium Series. "Genes and the Environment: The Origins of Asthma". December 14, 2001 in Snyder Auditorium.
15. Illi S, von Mutius E, Lau S. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: A birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-95.
16. Miller JFAP. Change in IFN- γ producing capacity in early life and exposure to environmental microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1049-51.
17. Hoffjan S, Nicolae D, Ostrovnaya I. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life. *Am J Hum Genet* 2005;76: 696-704.
18. Haby MM, Marks GB, Peat JK, Leeder SR. Daycare attendance before the age of two protects against atopy in preschool age children. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:377-84.
19. Bell JI. The double helix in clinical practice. *Nature* 2003:421.
20. Chakravarti A, Little P. Nature, nurture and human disease. *Nature*. 2003;419.

Recibido: 31 de mayo de 2007.
Aprobado: 23 de agosto de 2007.

Dr. Irma Rosa López Pérez: Calle 1^{era} entre Paseo y A, Núm. 252, Piso 8, Apto 83. El Vedado, Municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. CP 10400. Correo electrónico: irmarosa@infomed.sld.cu