

# Susceptibilidad genética a padecer enfermedades respiratorias

J. Villar

Director, Unidad de Investigación, Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, Tenerife. Investigador Asociado, Mount Sinai Hospital Research Institute, Toronto, Canadá. Profesor Clínico de Medicina Intensiva, Mercer University, Macon, Georgia, USA.

(*An Esp Pediatr* 2001, 54 [Supl 2]: 51-53)

## INTRODUCCIÓN

El 12 de febrero de 2001 los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. y la empresa Celera Genomics hacían pública la secuenciación completa del genoma humano en colaboración con centros públicos y privados del Reino Unido, Alemania, Italia, Japón y Francia. Con 3 mil millones de pares de nucleótidos, los cerca de 38.000 genes humanos de la molécula de ADN van a abrir las puertas de la medicina del siglo XXI: la medicina molecular. Y es que muchas de las enfermedades y alteraciones fisiopatológicas que afligen al ser humano tienen una base genética, sean hereditarias o no.

La genética clásica o mendeliana indica que el genotipo dicta el fenotipo. Sin embargo, cada vez está más claro que la patogénesis de la mayoría de las enfermedades es el resultado de una interacción compleja entre el genotipo, el medio en que vivimos y la naturaleza de cualquier proceso que inicia el daño celular, tisular, orgánico o sistémico. Probar que existe susceptibilidad individual a padecer enfermedades ha resultado ser algo muy difícil, y precisa del estudio de poblaciones homogéneas en las que puede probarse el papel de un determinado producto génico. Este modelo se ha utilizado con cierto éxito en el estudio del polimorfismo genético y su papel en la susceptibilidad a presentar una determinada enfermedad o morir.

## INFLUENCIAS GENÉTICAS EN EL PROCESO DE ENFERMAR Y MORIR

En 1988, Sørensen et al publicaron un artículo que analizaba por primera vez las influencias genéticas sobre la muerte prematura en 960 familias danesas que incluían niños que habían sido entregados en edades muy tempranas a padres adoptivos no relacionados con ellos. Estos autores evaluaron los riesgos de morir por todas las causas entre las edades de 16 y 58 años de edad entre los adoptados con uno de los padres biológicos o entre los padres adoptados que murieron por la misma causa antes de los 50 o 70 años. Sørensen et al compararon estos riesgos con el riesgo de los adoptados de morir por las mismas causas en-

tre las edades de 16 y 58 años cuando tanto el padre biológico como el adoptado estuvieran aún vivos a las edades de 50 y 70. Los hallazgos apoyaban que la muerte prematura en adultos tiene una base genética muy fuerte: la muerte prematura de un padre biológico antes de los 50 años de edad tenía un riesgo relativo de muerte en los adoptados de casi 6 veces superior para enfermedades infecciosas y cerca de 5 veces para enfermedades cardiovasculares. En otras palabras, si un padre biológico moría de una infección antes de los 50 o 70 años de edad, la mortalidad de los adoptados aumentaba cerca de 6 veces. Por el contrario, la muerte por cáncer estaba influenciada por factores relacionados con el ambiente familiar en el que habían sido educados o adoptados. Este aumento de la mortalidad cinco veces superior entre adoptados con padres biológicos que murieron por infecciones puede interpretarse como una prueba de los efectos que tienen las variaciones genéticamente determinadas sobre el sistema inmunitario. Existen pruebas de que las respuestas inmunitarias celulares y humorales están sujetas a control genético polimórfico, lo que explicaría la bien conocida diversidad de las manifestaciones clínicas, pronóstico y riesgo de cronicidad entre los pacientes afectados de una misma enfermedad. A medida que tenemos más edad, puede ser que los factores no familiares tengan más importancia en el riesgo de morir por cualquier otra causa. Estos factores pueden incluir genes que a modo de reloj biológico determinan la esperanza de vida.

Recientemente, Hibberd et al han estudiado la asociación entre las variantes del gen para la lectina (MBL) con la susceptibilidad a desarrollar enfermedad meningocócica. Aunque mucha gente (1% de la población general) son portadores en la nasofaringe de cepas patógenas de *Neisseria meningitidis*, se desconoce la razón por la que sólo unos pocos llegan a desarrollar una enfermedad casi letal. No parece que la virulencia bacteriana y la respuesta inmunitaria adquirida lo expliquen todo. También existe una respuesta inmunitaria innata que no resulta en la síntesis de anticuerpos sino en la activación de enzimas como la

MBL. Los valores de MBL en el plasma humano están genéticamente determinados y existen tres alelos diferentes que codifican proteínas estructuralmente diferentes. La gente puede ser homocigótica o heterocigótica para el gen MBL. Aquellos que tienen polimorfismos en los alelos de MBL tienen un aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones, relacionado al parecer con la producción de complemento. Hibberd et al determinaron la prevalencia de variantes del gen MBL en niños con enfermedad meningocócica hospitalizados en un hospital de Londres. El diagnóstico fue confirmado por detección de los antígenos meningocócicos y por PCR del genoma del meningococo en el LCR o en la sangre. Comparado con niños sin enfermedad meningocócica, la prevalencia de variantes homocigóticas del gen MBL era 7 veces superior a los controles. La proporción de casos de enfermedad meningocócica con una o más variantes de los alelos de MBL era del 32%. Estos datos sugieren que las variantes genéticas de MBL pueden ser las responsables de un tercio de todos los casos de enfermedad meningocócica. Además, este estudio y otros de su clase en otras enfermedades puede explicar por qué algunos pacientes mejoran y otros no ante una misma enfermedad tras recibir el mismo tratamiento.

### ASMA Y CÁNCER: SI TÚ ME DICES GEN

Varias publicaciones recientes sugieren que determinados factores genéticos afectan la susceptibilidad para desarrollar asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El asma afecta a más del 5% de la población española. Es lo que se conoce como una enfermedad compleja hereditaria. Esto significa que existen un número de genes que contribuyen a que una persona sea susceptible a padecer una enfermedad; en el caso del asma, parece que están implicados el cromosoma 5, 6, 11, 12 y 14. El papel relativo de estos genes en la predisposición a padecer asma no está nada claro, pero uno de los lugares más prometedores para investigación está en el cromosoma 5. Esa región es rica en genes que codifican moléculas involucradas en la respuesta inflamatoria como citocinas y factores de crecimiento.

Se han identificado varios polimorfismos en genes que son responsables de susceptibilidad a enfermedades pulmonares. Entre ellos cabe destacar:

1. Tumor susceptibility gene (TSG): localizado en el cromosoma 11.
2. Cytochrome P450, subfamily I (CYP1A1): localizado en el cromosoma 15; está asociado con susceptibilidad a carcinoma pulmonar de células escamosas.
3. Alfa-2-macroglobulina (A2M): Localizado en el cromosoma 12 está implicado en la susceptibilidad a padecer enfisema pulmonar.
4. N-acetyltransferase 1 (NAT1): localizado en el cromosoma 8, el polimorfismo en la n-acetilación está asociado con el desarrollo de cáncer pulmonar.

5. Fibronectin 1 (FN1): asociado a la susceptibilidad a desarrollar alveolitis fibrosante.

Las diferencias genéticas entre las personas pueden afectar la probabilidad de desarrollar enfermedades pulmonares. Así por ejemplo, al igual que se han encontrado factores que predisponen a cáncer de mama, las mutaciones heredadas en oncogenes pueden contribuir al desarrollo de cáncer pulmonar. Alteraciones en los genes que codifican enzimas pueden hacer que ciertas sustancias causen daño al ADN y aparezcan mutaciones que resulten en transformaciones neoplásicas.

El cáncer pulmonar es la causa más importante de muerte por cáncer, con 20.000 nuevos casos diagnosticados cada año en España. Aunque el consumo de tabaco es responsable del 85% de los casos de cáncer pulmonar, hay que ver el cáncer como un proceso que incluye factores ambientales, factores biológicos y predisposición genética. Los polimorfismos en genes que son importantes para los procesos fisiológicos normales existe un riesgo moderado que depende de la presencia de la exposición ambiental. Un polimorfismo de gen *CYP1A1* está asociado con un aumento de hasta tres veces de riesgo de padecer cáncer pulmonar, tanto en poblaciones orientales –donde se describió– como en caucasianos. Es decir, existe una relación entre el consumo de tabaco y el genotipo. En otro estudio, en donde la combinación de polimorfismo del gen *GSTM1* y dieta antioxidante, se encontró que los individuos que no expresaban el *GSTM1* y seguían una dieta pobre en frutas tenían un riesgo de cuatro veces más de desarrollar cáncer de pulmón. Las implicaciones médicas y sanitarias de la susceptibilidad genética es que pueden ayudar a organizar estrategias sanitarias que persigan proteger a los grupos más susceptibles de riesgo de enfermar como consecuencia de la exposición a carcinógenos.

### RESPUESTA INFLAMATORIA EXAGERADA: UN CASO DE AUTOCANIBALISMO

Las enfermedades críticas en adultos predisponen o se acompañan frecuentemente de lesión pulmonar, que en su manifestación más grave se denomina síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, en inglés). A pesar de los recientes avances en la medicina intensiva, los regímenes terapéuticos para el ARDS y su forma menos grave, la lesión pulmonar aguda (ALI, en inglés), son meramente de soporte y la mortalidad es superior al 50% en la mayoría de las series. Estudios epidemiológicos indican que la incidencia de ALI/ARDS en una población determinada de pacientes depende en parte de la naturaleza de la enfermedad precipitante y por inferencia de la susceptibilidad individual. Desde hace muy poco se sabe que el pronóstico de ALI es dependiente de la magnitud y duración de la respuesta inflamatoria pulmonar independiente de la causa de ALI. Por qué ciertos pacientes mueren como consecuencia de un proceso séptico descontrolado mientras que

otros se recuperan sin problemas es algo todavía desconocido. Algunos autores han propuesto examinar polimorfismos génicos en genes involucrados en los procesos inflamatorios junto a las consecuencias funcionales en modelos experimentales de ALI/ARDS o en pacientes a riesgo de desarrollar estos síndromes, con el fin de establecer hasta qué grado la predisposición genética en los genes que controlan la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria contribuye al desarrollo de ALI/ARDS después de un proceso agudo.

El TNF- $\alpha$  es una de las citocinas más importantes en la respuesta inflamatoria. Los monocitos son la principal fuente de síntesis de TNF. El gen que codifica el TNF- $\alpha$  está en el cromosoma 6 en la región conocida como "major histocompatibility complex" junto a otros genes responsables de la síntesis de citocinas y genes esenciales para la vida celular. Se ha descrito que un polimorfismo en la región promotora del gen que codifica el TNF- $\alpha$  es responsable de una mayor producción de TNF y una mayor mortalidad en sujetos con malaria, enfermedad meningocócica y leishmaniosis. Mira et al han publicado recientemente que el polimorfismo en el nucleótido 308 del gen para el TNF- $\alpha$  se asociaba con mayor susceptibilidad para desarrollar shock séptico y con un aumento de la mortalidad comparado con pacientes con el alelo normal de TNF- $\alpha$ . Es decir, polimorfismos del ADN puede cambiar la conformación del ARNm y modular la reacción que origina la proteína, modificando por lo tanto la expresión génica del producto final. Cada vez son más los estudios básicos que apoyan el hecho de que la cantidad de citocinas liberada durante la sepsis y en otros estados inflamatorios parece estar influenciada genéticamente. Estamos ante respuestas individuales en condiciones idénticas.

### GENES, TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO Y MEDICINA PERSONALIZADA

La secuenciación del genoma humano va a facilitar la transferencia de la información genética a la práctica de

la medicina. El conocimiento de los genes que nos hacen susceptibles de padecer ciertas enfermedades debe influir el diagnóstico y el tratamiento de los procesos o respuestas fisiológicas y patológicas. Las enfermedades humanas serán vistas no como disfunción de uno o más órganos, sino como disfunción de uno o más genes. Conociendo la información de los genes responsables de susceptibilidad podremos evitar los fármacos o medicamentos que no funcionan. Mutaciones y polimorfismos en zonas de nuestro ADN y del de los microorganismos que nos invaden son responsables de la resistencia al tratamiento. Interpretar el patrón de las mutaciones o polimorfismos puede convertirse en algo bastante complejo. Sabemos que existen genes que tienen más de 50 mutaciones y que una de esas mutaciones puede revertir la resistencia que le confiere otra. La industria farmacéutica está utilizando la información a partir de la secuenciación de los genes para seleccionar fármacos que sean más lógicos de administrar. Con el uso de marcadores genómicos de susceptibilidad seremos capaces de identificar riesgos y prevenir efectos adversos a través de estrategias de prevención e intervención.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sørensen TIA et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *NEJM* 1988; 318: 727-732.
2. Bleeker et al. Evidence for multiple genetic susceptibility loci for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S113-116.
3. Schroder J et al. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 1998; 133: 1200-1205.
4. Mira JP et al. Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. *JAMA* 1999; 282: 561-568.
5. Hibberd ML et al. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet* 1999; 353: 1049-1053.
6. Keicho et al. Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 501-507.