

Aspectos genéticos del asma

Augusto Rojas-Martínez,* Alfredo A Santillán,* Iván Delgado-Enciso,* Hugo A Barrera-Saldaña*

* Laboratorio de Genética Molecular. Unidad de Laboratorios de Ingeniería y Expresiones Genéticas, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina de la UANL.

Genetic aspects of asthma

RESUMEN

ABSTRACT

Asthma is a complex disease associated with bronchial hyperreactivity and atopy, making asthma a disease with a phenotype that has been clinically difficult to define. Despite intense research, prevalence of asthma remain relatively high. The key reason for the high prevalence and morbidity is that the fundamental mechanisms predisposing individuals to the development of asthma are not understood. Familial aggregation observed in this pathology has prompted for the search of an involved genetic component. This task is difficult due to the complex nature of asthma. A universally accepted definition for this disease is not available, clinical expression can be modulated by environmental factors, and inheritance does not follow a clear Mendelian pattern. Establishment of more precise clinical and laboratory criteria has improved the design and interpretation of genetic studies. Twin analysis and segregation studies have demonstrated an important genetic component with a probably multifactorial pattern of inheritance. "Sib pair" studies and familial segregation analyses have shown linkage between some chromosomal regions and asthma, including chromosome 5, 6, 7, 11 and 14. The search for major genes in these chromosomal segments has been focused on loci involved in the allergic process. Among these, the loci for IL-9 and IL-13 in chromosome 5 seem to play an important role in the pathogenesis of asthma. Understanding the fundamental gene-environmental interactions in the development of asthma should lead to earlier identification of susceptible individuals and more effective approaches for disease prevention.

Key words. Asthma. Bronchial hyperreactivity. Linkage analysis. Gene mapping.

Acrónimos: ATS, Sociedad Americana de Tórax; GM-CSF, factor estimulador de crecimiento de macrófagos y granulocitos; GRLK-1, receptor de glucocorticoides 1; HLA, complejo mayor de histocompatibilidad; HRB, hiperreactividad bronquial; IgE, inmunoglobulina E; IL, interleucina; IRF-1, factor inmuno-regulatorio 1; ISAAC, Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños; LPL, logaritmo de probabilidad de ligamiento; NAEPP, Programa Nacional de Prevención y Educación del Asma.

El asma es una enfermedad compleja que está asociada con hiperreactividad bronquial y atopía, cuyo fenotipo ha sido difícil de definir clínicamente. A pesar de los grandes avances en el tratamiento, el asma tiene una alta prevalencia, la cual ha ido incrementándose en los últimos años en México. Una de las razones principales del aumento en la prevalencia y morbilidad es la falta de entendimiento de los mecanismos fundamentales que predisponen a un individuo a desarrollar asma. La agregación de la patología en grupos familiares ha hecho suponer la existencia de factores genéticos involucrados. Sin embargo, identificar factores genéticos involucrados en la predisposición del asma es una tarea sumamente difícil en una enfermedad compleja, ya que el diagnóstico clínico es difícil, la expresión clínica es modulada por factores ambientales y además no sigue un patrón de herencia mendeliano. Actualmente, criterios basados en la historia clínica y estudios de laboratorio permiten hacer un diagnóstico confiable de asma y diseñar estudios genéticos más precisos. Los diversos estudios realizados en gemelos y en familias con la patología han sugerido un patrón de herencia multifactorial, cuya expresión puede ser modificada por múltiples factores ambientales e individuales. Los estudios de "pares de hermanos" y los análisis de ligamiento en familias asmáticas han permitido identificar varias regiones cromosómicas ligadas con el fenotipo clínico, incluyendo a los cromosomas 5, 6, 7, 11 y 14. La búsqueda de genes mayores en estas regiones se ha enfocado en los loci que están involucrados con la respuesta alérgica. Entre estos genes destacan los que están ubicados en el cromosoma 5 y que codifican para la IL-9 y la IL-13. El conocimiento de la interacción entre el medio ambiente y los genes implicados en el desarrollo del asma permitirá la identificación de individuos en riesgo de desarrollar asma y la implementación de medidas de prevención hacia el asma.

Palabras clave. Asma. Hiperreactividad bronquial. Análisis de ligamiento. Mapeo de genes.

INTRODUCCIÓN

La genética es el estudio de la herencia, sus patrones y sus consecuencias. En los últimos 20 años, la biología molecular ha permitido identificar los genes

responsables de muchas de las proteínas claves en la homeostasis celular, creando así el concepto fisiopatológico de que las enfermedades tienen a final de cuentas un componente genético. La identificación de genes que conllevan a un estado fisiopatológico ha ocurrido principalmente en enfermedades que siguen un patrón clásico de herencia mendeliana, como la fibrosis quística. Recientemente, genes asociados a enfermedades complejas como el asma, que no siguen un patrón clásico de herencia mendeliana y que son resultado de la interacción de factores ambientales con el genotipo humano, están comenzando a ser identificados. En el caso del asma, la genética molecular intenta descubrir los genes que influyen en la expresión de las características fenotípicas reconocidas en la enfermedad, es decir, intenta identificar los genes responsables del asma.

IMPORTANCIA DEL ASMA

Aproximadamente el 10% de los niños y un 5% de los adultos en los países de occidente tienen asma, convirtiendo al asma en la enfermedad crónica más común de la niñez y una enfermedad de considerable morbilidad en los adultos.¹ Esta enfermedad compleja de patrón de herencia multifactorial y heterogénea es un problema de salud pública en todo el mundo. La prevalencia de asma varía considerablemente de acuerdo a la región geográfica estudiada y a la definición empleada en los estudios epidemiológicos para determinar asma (reporte personal por cuestionario, exploración clínica, información de los sistemas de salud). De acuerdo al Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños (ISAAC) la prevalencia de asma en México por diagnóstico médico en niños es aproximadamente 6%, sin embargo, la prevalencia determinada por síntomas (sibilancias) incrementa drásticamente hasta un 22%.²

El asma implica un alto impacto psicológico, económico y social para el paciente, su familia y muy particularmente, para los servicios médicos, los cuales en muchas ocasiones requieren el costoso uso de unidades de urgencia y de cuidados intensivos para la atención de este tipo de pacientes. Esta patología es tal vez una de las más asociadas con la condición urbana del hombre actual. Existe una variada multiplicidad de factores propios del medio intrahabitacional y del medio ambiente que están implicados en la patogénesis, la promoción y la severidad clínica de esta enfermedad. La mayoría de los factores involucrados se encuentran dentro del hogar, es decir, ácaros del polvo doméstico, animales con pelos y plumas, cucarachas y mohos de interior. Adicionalmen-

te, el asma no solamente representa una enfermedad común para la sociedad, sino que también su prevalencia y morbilidad están aumentando en comunidades urbanas,³⁻⁵ sospechándose que cambios en el medio ambiente, tanto dentro del hogar como en el espacio abierto urbano, juegan un papel crucial en la etiopatogenia de la enfermedad.

DEFINICIÓN DE ASMA

Durante la década actual, los estudios dirigidos a determinar el origen y desarrollo del asma y de los posibles factores de riesgo de la enfermedad han aumentado apreciablemente, principalmente por el aparente incremento en la prevalencia y en la morbilidad de esta patología. Antes de analizar los factores genéticos asociados al asma, se debe definir este concepto tan complejo, así como también otros términos que están asociados a la patología alérgica.

Desde hace 175 años ha existido una notable consistencia entre los escritores médicos con relación al mayor criterio diagnóstico para el asma: disnea episódica generalmente asociada con sibilancias.⁶ Sin embargo, los pacientes con asma pueden exhibir una tremenda heterogeneidad en las manifestaciones clínicas y severidad de la enfermedad. Esta diversidad clínica ha llevado a la creciente apreciación de que el asma, como actualmente se define, probablemente no es una enfermedad específica, sino un síndrome que deriva de múltiples precipitantes que llevan a una presentación clínica común que es la obstrucción reversible de las vías aéreas.¹ La definición de asma que probablemente más se utiliza fue propuesta por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) en 1987.⁷ Este grupo definió al asma como una enfermedad heterogénea caracterizada por: 1) obstrucción aérea reversible (no completa en algunos pacientes) espontánea o con tratamiento; 2) inflamación de la vía aérea; y 3) hiperreactividad bronquial a una variedad de estímulos. No todas estas características del asma tienen que estar presentes para asignar el diagnóstico de asma. Recientemente, el Programa Nacional de Prevención y Educación del Asma en los EUA (NAEPP) propuso una definición de asma con mayor utilidad clínica para el diagnóstico de asma.⁸ El panel de expertos identificó cinco indicadores clave para considerar el diagnóstico de asma: 1) sibilancias, especialmente en niños; 2) historia de tos (especialmente nocturna), sibilancias recurrentes y disnea recurrente; 3) obstrucción reversible de la vía aérea y variación diurna utilizando espirómetro; 4) los síntomas ocurren o empeoran con la presencia del ejercicio, infección viral, animales con plumas o pelo, humo del cigarro, ácaros de polvo doméstico, polen, cambios en el

clima, cambios emocionales o químicos en el aire; y 5) los síntomas ocurren o empeoran por la noche, despertando al paciente. Estos cinco indicadores claves no son diagnósticos por sí solos, pero la presencia de múltiples indicadores aumenta la probabilidad de asma. Para el diagnóstico de asma, el panel experto recomienda utilizar espirometría en todos los pacientes y en algunos pacientes recomienda utilizar otros estudios complementarios como la broncoprovocación con metacolina, histamina o ejercicio, exámenes para determinar componente alérgico y finalmente estudios para evaluar pólipos nasales y reflujo gastroesofágico. Por último, el panel experto hace hincapié en considerar al asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en donde muchas células y elementos extra-celulares juegan un papel importante, en particular los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y las células epiteliales.⁸ Finalmente, es importante mencionar que estas definiciones presentadas por la ATS y posteriormente por la NAEPP son un reflejo de la fisiopatogenia asociada al asma y comúnmente no son utilizadas para determinar asma en estudios epidemiológicos donde pudiese haber grandes poblaciones. En estos casos los epidemiólogos utilizan algunas herramientas para determinar asma: cuestionario con reporte personal de asma (diagnóstico médico o síntomas), exploración física y pruebas fisiológicas (espirometría y estudios de broncoprovocación) e información de los sistemas de salud.¹

Existen términos que están altamente asociados a la patología del asma y que son importantes de definir. Tal es el caso del término atopia o alergia, el cual se define como la predisposición individual a desarrollar una respuesta hacia un agente contaminante ambiental (alergeno), mediada por inmunoglobulina E (IgE).⁹ Esta respuesta se puede presentar en diferentes tejidos, órganos, o porciones anatómicas que están en contacto directo con el alergen. Otro término asociado al asma, muy frecuente en la población general, es la hiperreactividad bronquial (HRB), la cual se define como una respuesta broncoespástica incrementada con obstrucción al flujo aéreo en las vías respiratorias, ocasionada por una variedad de estímulos como un mediador químico (contaminante ambiental), biológico (infección viral), físico (aire frío) o por el ejercicio.⁷ La HRB puede ser demostrada mediante espirometría en un sujeto con el cuadro activo o mediante la inducción con agentes broncoconstrictores, como la histamina o el ejercicio, en sujetos aparentemente no afectados o sin cuadro activo al momento del examen.¹⁰ La HRB juega un papel muy importante en la patogénesis del asma y el nivel de HRB generalmente se correlaciona con la severidad clínica del asma.

La importancia desde el punto de vista genético de tener una definición clara y específica de asma y de términos asociados, tiene la finalidad de precisar el diagnóstico de la enfermedad para poder realizar estudios en familias que son cruciales para la determinación de genes implicados en la etiopatogenia del asma. Indudablemente, estas definiciones de la enfermedad proporcionadas por la ATS y más recientemente por la NAEPP han permitido cerrar la brecha entre fenotipo y genotipo, lo cual facilita el análisis genético de muchos de los cuadros de herencia compleja, como lo es el caso del asma. Estos estudios de análisis genético se discutirán a continuación.

GENÉTICA DEL ASMA

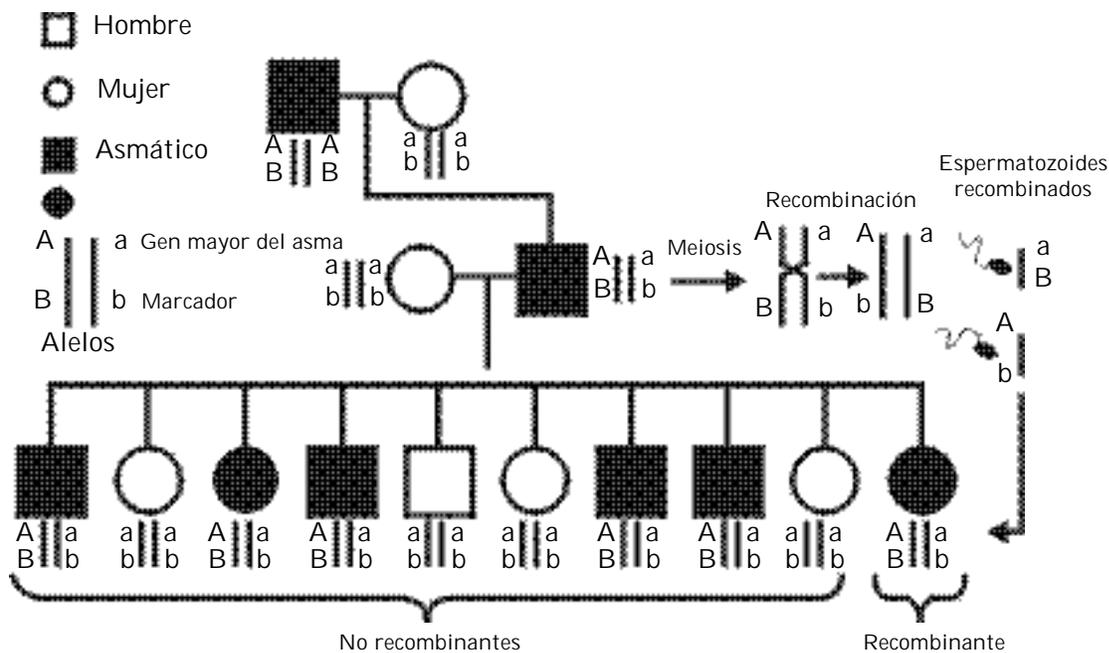
La expresión del cuadro asmático es variable y depende de la edad, el sexo, la exposición a alérgenos y la historia de infecciones respiratorias virales. La agregación familiar del cuadro asmático es una observación común y antigua. Sin embargo, la determinación del patrón de segregación familiar se dificulta por todos los factores que se requieren para que la enfermedad se exprese. En la actualidad, hay un consenso en cuanto al carácter multifactorial (poligénico) y no mendeliano del asma y se cree que algunos genes juegan un papel predominante (genes mayores) en la predisposición genética del asma.

Estudios de concordancia en gemelos

En estos estudios se compara la frecuencia del fenotipo o la afección entre gemelos monocigóticos (los cuales comparten el 100% de los genes) y gemelos dicigóticos (que comparten el 50% de los genes). En estos estudios, muy utilizados para determinar el papel de la genética en los rasgos multifactoriales, se parte de la hipótesis que el rasgo determinado genéticamente debe ser significativamente más frecuente en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Entre los estudios de concordancia para el asma, destaca uno realizado con 7,000 gemelos de sexo idéntico nacidos entre 1886 y 1925, en el que la concordancia para gemelos monocigóticos fue 19% contra un 5% en los dicigóticos.¹¹ Múltiples estudios de este tipo han demostrado el incremento de concordancia de asma entre gemelos monocigóticos.^{12,13}

Estudio de familias

Los estudios genéticos actuales, en los cuales se determina a los familiares afectados mediante historia clínica y los estudios de laboratorio mencionados



No. de producto: 10 No. de recombinantes Fracción de recombinación: $\frac{2}{10}$

Probabilidad condicionada:

A. probabilidad de recombinación si los genes están ligados (p)

$$p \approx \frac{1}{10} = \frac{2}{10} = 0.2$$

B. Máxima probabilidad de recombinación entre el gen de asma y el marcador (pMR)

$$pMR = \left(\frac{1}{2}\right)^{10}$$

Puntaje del logaritmo₍₁₀₎ de probabilidad de ligamiento (puntaje LPL)

$$LPL = \log_{(10)} \frac{p}{pMR} = \log_{(10)} \frac{0.0387}{0.00098} = \log_{(10)} 39.48 = 1.59$$

Nota: Los ligamientos entre un gen y el marcador se consideran probables a partir de un valor de puntaje LPL ≥ 3.0

Figura 1. Ejemplo de un estudio de ligamiento en una familia con personas asmáticas.

previamente, se pueden dividir según el método utilizado en dos tipos: 1) estudios de "par de hermanos afectados" y estudios de poblaciones aisladas. En ambos casos, se intenta establecer una puntuación del logaritmo de probabilidad de ligamiento (LPL). Para ello se toman en cuenta que los genes están ubicados linealmente a lo largo de un cromosoma y que durante la gametogénesis, en primera división meiótica, pueden ser intercambiados (recombinación) por estar ubicados en ciertos segmentos cromosómicos vecinos, cuando ocurren los entrecruzamientos e intercambios entre cromosomas homólogos. De esta manera, dos versiones de genes (alelos) ubicados en un mismo cromosoma, no siempre son transmitidos juntos. Entre más cercanos se encuentren dos genes dentro del cromosoma, tienen más probabilidades de heredarse juntos (como no recombinantes) y entre mayor sea la distancia entre ellos, mayor será la probabilidad de ser separados y segre-

garse de manera independiente a diferentes gametos (recombinantes). Para identificar al gen causante de una enfermedad, se observa la frecuencia con la que son transmitidos juntos: el alelo de un gen, que se manifiesta a través de la enfermedad y un marcador (secuencia de ADN de ubicación cromosómica conocida). Si la enfermedad y el marcador son transmitidos juntos en una proporción mayor a la esperada al azar ($1/2$), se considera que el marcador y la enfermedad están ligados. Esto se establece mediante una puntuación LPL. Para establecer un ligamiento entre el locus de la enfermedad y el marcador, se requiere de por lo menos una puntuación igual o superior a 3.0, es decir, 1000 posibilidades en contra de una, a favor del ligamiento. Puntuaciones por encima de este valor son muy favorables para determinar el locus de una afección (Figura 1).

El primero de los estudios genéticos realizados en asma fue el de "par de hermanos". En este tipo de estu-

dios se recolectan dos hermanos con la misma afección, la cual también está o estuvo presente en uno de los padres. En estos estudios se parte del supuesto inicial que los hermanos pueden compartir hasta un 50% de los genes y que si el locus de la enfermedad y el marcador son compartidos en varios pares de hermanos no relacionados (pares pertenecientes a diferentes familias no emparentadas), es posible determinar un ligamiento. Actualmente, los Institutos Nacionales de Salud de EUA están realizando un estudio de este tipo denominado "Estudio Colaborativo sobre la Genética de Asma", el cual cuenta con tres centros de investigación donde participan alrededor de 51 investigadores. Este estudio se está realizando con muestras de asmáticos provenientes de grupos estadounidenses de raza caucásica, negra y latina. Los resultados han mostrado hasta el momento un ligamiento entre asma y marcadores para la región 5q31-33, pero también ha identificado otros loci ligados que difieren según el grupo étnico.¹⁴

El segundo tipo de estudios mencionado corresponde a los análisis de ligamiento en las comunidades aisladas. En este tipo de comunidades aisladas por una barrera principalmente geográfica o socio-cultural, se han establecido descendencias a lo largo del tiempo a partir de un pequeño grupo de fundadores. Debido al aislamiento, los sujetos ubicados fuera de la comunidad no aportan genes nuevos y el resultado es la generación de un fondo común de genes con poca variabilidad. Estas comunidades son muy importantes para establecer los factores genéticos que pueden determinar a una afección multifactorial. Aquí, al igual que en el método de los "pares de hermanos", se requiere establecer con criterios sólidos, la presencia de la enfermedad a lo largo de los árboles genealógicos en los que se observa la segregación del cuadro clínico. La Universidad de Toronto, a través del "Grupo de Investigación para la Genética del Asma", está realizando un estudio interesante en la comunidad de la isla de Tristán da Cunha. Esta posesión inglesa, ubicada en un punto casi equidistante entre Sudamérica y África en el Océano Atlántico, tiene una incidencia alta de asma (57% de los habitantes tienen evidencia parcial de asma). Los datos históricos revelan que la isla fue fundada por 15 individuos y sugieren que al menos dos de ellos eran asmáticos.^{15,16}

Antes de hacer un recuento de los sitios cromosómicos ligados con el fenotipo asmático, se debe reiterar que esta enfermedad es multifactorial y heterogénea y que por lo tanto, se espera que diversos genes estén involucrados en los diferentes grupos humanos en los que estos estudios se realizan. Sin embargo, los diversos resultados de ligamiento han conducido a los investigadores a la búsqueda de genes de productos que pudieran tener un efecto fisiopatológico, como aquellos

directamente involucrados en la respuesta alérgica. En el panorama poligénico (multifactorial) de múltiples genes involucrados en la transmisión genética del asma, algunos genes jugarían un papel de mayor peso en la patogenia del asma. Estos genes se denominan "genes mayores". Los genes que son buscados en los segmentos genómicos que exhiben ligamiento y que se relacionan con la fisiopatología del asma se denominan "genes candidatos". Los genes que han sido estudiados bajo esta denominación, principalmente son genes que codifican para moléculas directamente relacionadas con la respuesta alérgica; particularmente aquellos involucrados con la síntesis o la respuesta incrementada de IgE. Ejemplos de estos genes son algunas linfocinas (principalmente las secretadas por los linfocitos Th2), el receptor de IgE y receptores de hormonas también involucradas en la respuesta inflamatoria, como el receptor de glucocorticoides (GRLK-1), etc. A continuación se describen los loci relacionados con asma y los genes candidatos que se han reportado en la literatura.

REGIÓN CROMOSÓMICA 5Q

En este cromosoma destaca el segmento 5q31-33, que fue identificado primeramente como una región involucrada en la regulación de los niveles séricos de IgE.^{17,18} Posteriormente, Postma y cols. encontraron ligamiento entre esta región y HRB en una comunidad aislada holandesa.¹⁹ Estudios adicionales también han demostrado ligamiento entre esta región y HRB en sujetos caucásicos²⁰⁻²² y en población japonesa.²³

En esta región se localizan varios genes candidatos para el asma (Figura 2). Entre éstos se encuentran genes para citoquinas involucradas en la sensibilización y reacción alérgica, como las interleucinas IL-4,²⁴ IL-5,^{25,26} IL-9²² e IL-13,²⁷ el factor inmunorregulatorio 1 (IRF-1)²⁸ y el factor estimulador de crecimiento de macrófagos y granulocitos (GM-CSF).²⁹ Otro gen candidato de dicha región cromosómica es el receptor de glucocorticoides de linfocitos (GRLK-1), el cual ha sido asociado particularmente con las crisis asmáticas nocturnas³⁰ y en variaciones a la respuesta terapéutica con corticosteroides³¹ y el gen del receptor adrenérgico beta 2, en el cual se han encontrado polimorfismos asociados con asma y respuesta terapéutica.³²⁻³⁵

Genes sinténicos a la región 5q31-33 en el genoma del ratón

Un gen sinténico en una especie diferente a la humana es un gen que se encuentra en un segmento particular del genoma de esa especie y que está rodea-

do por algunos genes similares a los que rodean a este gen en el cromosoma humano. Estos segmentos cromosómicos se han rearmado durante la evolución y en muchos casos, un segmento humano puede estar representado en múltiples segmentos cromosómicos de otra especie como el ratón. El resultado final, es que los genes de este segmento se encuentran separados en varios cromosomas y permiten evaluar el peso patológico específico de cada gen ubicado en el segmento humano en ratones modificados genéticamente (ratones transgénicos).

Los genes sinténicos de la región 5q31-33 han sido localizados en cuatro regiones del genoma del ratón: dos en el cromosoma 18, uno en el cromosoma 13 y otro en el cromosoma 11 (Figura 2). Estudios realizados por Nicolaides y cols. analizaron las regiones sinténicas de 5q31-33 en los cromosomas del ratón.³⁶ Una región del cromosoma 13 murino (equivalente a la banda 5q31 del hombre) mostró ligamiento con el fenotipo de HRB en el modelo animal. En este segmento se ubicó el locus para la IL-9 y se encontró que la expresión de esta linfocina estaba marcadamente disminuida en la hiporrespuesta bronquial del ratón.³⁶ Por otro lado, McLane y cols. encontraron en ratones transgénicos sobreexpresiones de IL-9, un significativo aumento de la respuesta inflamatoria eosinofílica en vías respiratorias, elevados niveles séricos de IgE e hiperreactividad de la vía aérea al

exponerlos a un antígeno natural (*Aspergillus fumigatus*).³⁷ De igual forma, ratones transgénicos que expresan IL-13 en pulmón han mostrado que la producción de esta interleucina en grandes cantidades provoca inflamación, hipersecreción de moco, fibrosis subepitelial, hiperreactividad bronquial, eosinofilia y otras anomalías fisiológicas en las vías aéreas de gran similitud a las observadas en asma.³⁸⁻⁴⁰

Estos datos favorecen a los loci IL-9 e IL-13 como grandes genes candidatos para el asma. Por otra parte, otros autores han determinado que por el importante papel que juega la interleucina IL-4 en la producción de IgE, el locus para esta molécula (ubicado en el mismo segmento humano) también podría ser considerado como un buen candidato.^{17,22}

REGIÓN CROMOSÓMICA 6P

Debido a su papel en la presentación y reconocimiento de antígenos, el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) ubicado en el brazo corto del cromosoma 6, ha sido estudiado para determinar ligamiento con atopia.⁴¹⁻⁴⁷ Un ligamiento dudoso con puntuación LOD cercano a 1.1 entre atopia y la región HLA en caucásicos fue reportado en el "Estudio Colaborativo sobre la Genética de Asma".¹³ Aunque existe asociación entre la respuesta a algunos alérgenos y ciertos haplotipos de HLA II (DRB3, DR7 y DQA1),⁴⁸⁻⁵⁰ estas asociaciones se han

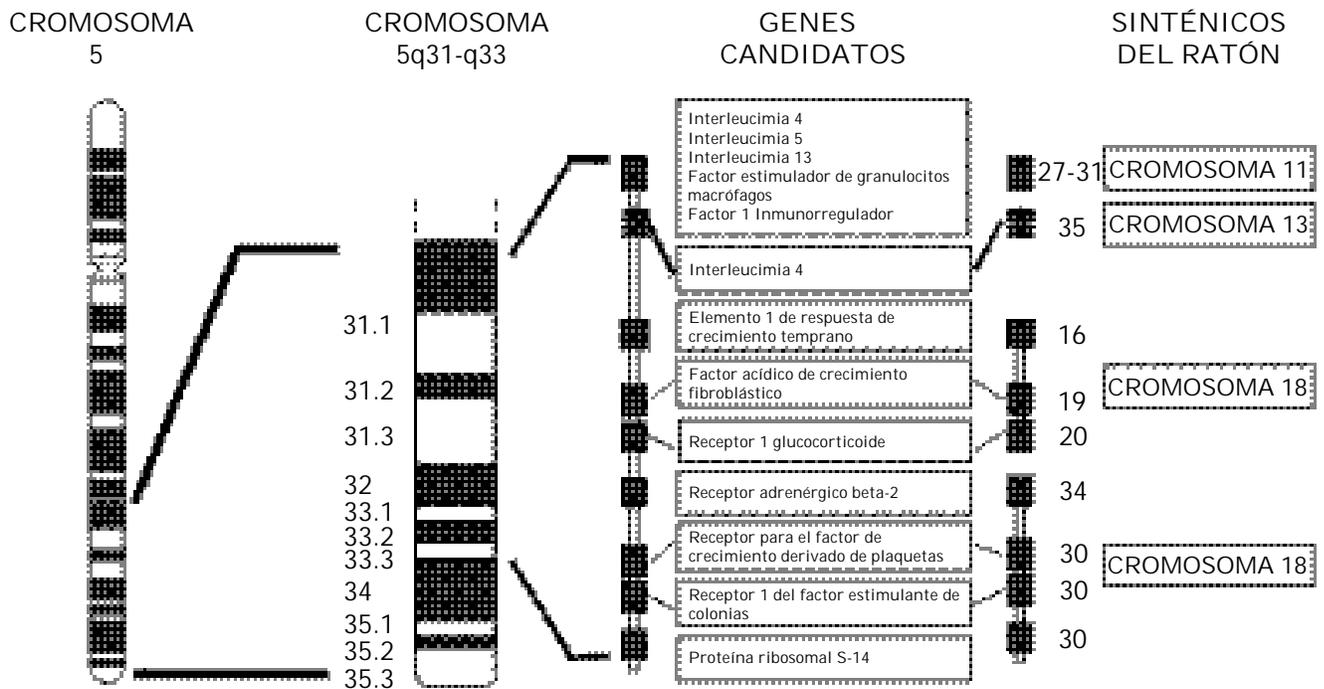


Figura 2. Susceptibilidad genética al asma. Se detalla la región q31-33 del cromosoma 5 que ilustra los genes que se sospechan estar asociados al asma.

Cuadro 1. Resumen de genes implicados en asma.

Región cromosómica	Genes candidatos ligados	Asociados	Relación con asma
5q31-33	Ligamiento alto IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IRF-1, GM-CSF, GRLK-1, BAR-2 ¹⁷⁻²¹	Asociación alta IL-4, ²⁴ IL-5, ^{25,26} IL-9, ^{22,37} IL-13, ³⁸⁻⁴⁰ IRF-1, ²⁸ GM-CSF, ²⁹ GRLK-1, ^{30,31} BAR-2 ³²⁻³⁵	Genes involucrados en la sensibilización y reacción alérgica, hiperreactividad bronquial, producción de IgE, asma nocturna y variación en la respuesta terapéutica con corticosteroides
6p	Ligamiento bajo a moderado HLA I y HLA II (DR, DQA) ^{14,41-47}	Asociación baja DRB3*0101/0301, ⁴⁸ DQA1, ⁴⁹ DR750	Genes involucrados con la presentación y reconocimiento de antígenos
11q	Ligamiento bajo Receptor de alta afinidad para IgE, CC16 ^{23,52-56}	Asociación baja Receptor de alta afinidad para IgE, ⁵⁷ CC16 ⁵⁹⁻⁶¹	Genes que participan en el inicio y control de la respuesta inflamatoria en vías aéreas
7 y 14	Ligamiento bajo a-RLT, b-RLT ^{63,64}	Asociación baja a-RLT, ⁶² b-RLT ⁶²	Genes necesarios en el procesamiento de antígenos

Acronimos: IL, interleucina; IRF, factor inmuno-regulatorio; GM-CSF, factor estimulador del crecimiento de macrófagos y granulocitos; GRLK, receptor de glucocorticoides de linfocitos; BAR, receptor beta-adrenérgico; HLA, complejo mayor de histocompatibilidad; IgE, inmunoglobulina E; CC16, gen de la proteína secretora de células claras del pulmón; RLT, receptor de linfocitos T; q, brazo largo de un cromosoma; p, brazo corto de un cromosoma.

dado con pocos alérgenos y con pocos haplotipos, por lo que resulta difícil asociar a HLA con la alergia en general. De igual modo, se ha encontrado expresión incrementada de HLA I, HLA DR y DQ en macrófagos alveolares de asmáticos.⁴⁸ Sin embargo, estudios en familias han arrojado evidencias en contra de ligamientos entre asma y los loci que codifican para los componentes de IgE y del HLA.^{46,47,51} Por lo anterior se asume que el locus HLA II podría influir, pero no tiene un papel importante en el desarrollo de la respuesta por IgE y que es insuficiente para crear diferencias individuales en la reactividad a los alérgenos comunes.

REGIÓN CROMOSÓMICA 11Q

Varios estudios han ligado al brazo largo del cromosoma 11 con atopia y con asma, pero también existen reportes en contra de ello.^{23,52-56} En esta región se ubica el locus para el receptor de alta afinidad de la IgE (molécula que se une a la IgE y que se expresa en células cebadas, basófilos y eosinófilos)^{57,58} y el gen de la proteína secretora de células claras del pulmón (CC 16).⁵⁹ Laing y cols. encontraron un polimorfismo de sustitución adenina (A) por guanina (G) en la región no codificante del exón 1 del gen CC 16. Los homocigotos (A-A) para este polimorfismo mostraron un riesgo

incrementado en 6.9 veces para el desarrollo del asma, por lo que se cree que este juegue un papel importante en la patogénesis del asma.⁵⁹ Sin embargo, otros estudios han reportado resultados opuestos.^{60,61}

REGIONES DE LOS CROMOSOMAS 7 Y 14

El receptor de linfocitos T es necesario para el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T durante el proceso de presentación.⁶² Un estudio realizado en población británica y australiana, mostró que el gen para la cadena alfa (ubicada en el cromosoma 14) tiene ligamiento significativo con niveles incrementados de IgE después de la estimulación con el ácaro de polvo (indicador de HRB), mientras que el gen de la cadena beta (en el cromosoma 7q35) no evidenció ligamiento significativo.⁶³ Curiosamente, en población japonesa, el gen de la cadena alfa no mostró ligamiento con el fenotipo de asma, mientras que la cadena beta sí estuvo ligada con este fenotipo.⁶⁴

OTROS CROMOSOMAS

Otros segmentos cromosómicos han sido ligados con asma o alergias en diferentes poblaciones, sin embargo éstas no han despertado el mismo interés

por no encontrar asociación con loci aparentemente involucrados en la génesis de las atopías. Entre estos segmentos se encuentran 17p11.1-q11.2, 2q33, 21q21, 12q14 y 13q21.3.¹⁴

CONCLUSIÓN

La observación común de agregación del asma en familias particulares ha estimulado el estudio de los factores genéticos de esta enfermedad durante el transcurso de este siglo. El asma se relaciona con fenotipos asociados como la atopia y la HRB. Un paso importante para la elaboración de estudios genéticos en el asma ha sido el esclarecimiento de criterios clínicos para definir asma. El diagnóstico de asma se centra en los síntomas y en pruebas de laboratorio que incluyen espirometría, determinación de HRB y estudios complementarios como la determinación de IgE. También es importante determinar la presencia de factores que pueden desviar el diagnóstico y la presencia de los fenotipos asociados como EPOC que también pueden errar el diagnóstico.

Los estudios genéticos realizados hasta la fecha, muestran que el asma es una enfermedad de patrón de herencia multifactorial y heterogénea, en la cual muchos genes pueden estar involucrados en forma distinta en las diversas comunidades humanas estudiadas. Sin embargo, algunos estudios han mostrado ligamientos genéticos altos entre asma y algunas regiones cromosómicas (Cuadro 1). Entre éstas destaca la región 5q31-33, en la cual se localizan varios genes que codifican para moléculas involucradas en la respuesta alérgica. Varios estudios han tratado de demostrar ligamiento entre el asma y los genes localizados en esta banda, los cuales jugarían un papel de gen mayor en la etiopatogenia de este desorden. Estudios de segmentos sintéticos modificados en ratones transgénicos parecen demostrar que los loci para la interleucina IL-9 y para la IL-13 juegan un papel crucial en la HRB y en el proceso inflamatorio del asma.

Debido a la complejidad genética del asma, se están realizando estudios cooperativos comandados por importantes centros de investigación, con el objeto de definir el componente genético del asma, pero aún faltan muchos resultados para definir un cuadro claro de la participación de los genes en esta patología. Una vez que se llegue a entender la interacción entre el medio ambiente y los genes implicados en el desarrollo del asma, se dará un gran paso en la identificación de individuos en riesgo de desarrollar esta enfermedad, así como también en la implementación de medidas de prevención hacia el asma encamina-

das a mejorar el medio intrahabitacional y el medio ambiente.

REFERENCIAS

1. Camargo CA Jr, Richardson LD. Epidemiology of asthma. In: Brenner BE, editor. *Emergency Asthma*. New York: Marcel Dekker, 1999: 59-80.
2. Tatto-Cano MI, Sanin-Aguirre LH, Gonzalez V et al. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in school children in the city of Cuernavaca, Mexico. *Salud Publica Mex* 1997; 39: 497-506.
3. Centers for Disease Control. Asthma-United States, 1982-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 43: 952-955.
4. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Annu Rev Publ Health* 1993; 14: 491-513.
5. McFadden ER Jr, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997; 127: 142.
6. Guidotti TL. Consistency of diagnostic criteria for asthma from Laennec (1819) to the National Asthma 7. Education Program (1991). *J Asthma* 1994; 31: 329-338.
7. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-243.
8. *National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997.
9. Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI Workshop Report, NIH publication 1995: 95-3659.
10. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 225-52.
11. Edfors ML. Allergy in 700 twin pairs. *Acta Allergol* 1971; 26: 249-285.
12. Duffy DL, Mitchell CA, Martin NG. Genetic and environmental risk factors for asthma: a cotwin-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 840-45.
13. Nieminen MM, Kaprio J, Koskenvuo M. A population-based study of bronchial asthma in adult twin pairs. *Chest* 1991; 100: 70-5.
14. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *Nat Genet* 1997; 15: 389-92.
15. Zamel N, McClean PA, Sandell PR et al. Asthma on Tristan da Cunha: looking for the genetic link. The University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1): 1902-6.
16. Slutsky AS, Zamel N. Genetics of asthma: the University of Toronto Program. University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(4 Pt 2): S130-2.
17. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264: 1152-6.
18. Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CM et al. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994; 23: 464-70.
19. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
20. Bleecker ER, Amelung PJ, Levitt RC et al. Evidence for linkage of total serum IgE and bronchial hyperresponsiveness to chromosome 5q: a major regulatory locus important in asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 Suppl 2: 84-8.

21. Amelung PJ, Postma D, Panhuysen CI et al. Susceptibility loci regulating total serum IgE levels, bronchial hyperresponsiveness, and clinical asthma map to chromosome 5q. *Chest* 1997; 111(6 Suppl): 77S-78S.
22. Doull IJ, Lawrence S, Watson M et al. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1280-1284.
23. Kawakami Y, Yamaguchi E, Munakata M et al. Genetic factors in lung disease: atopy and bronchial asthma. *Respirology* 1997; 2: 7-15.
24. Rosenwasser LJ, Klemm DJ, Dresback JK et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 74-78.
25. Sanmugalingham D, De Vries E, Gauntlett R et al. Interleukin-5 enhances eosinophil adhesion to bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 255-263.
26. Hamelmann E, Gelfand EW. Role of IL-5 in the development of allergen-induced airway hyperresponsiveness. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 8-16.
27. Shirakawa I, Deichmann KA, Izuhara I et al. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunol Today* 2000; 21: 60-64.
28. Mansur AH, Bishop DT, Markham AF et al. Association study of asthma and atopy traits and chromosome 5q cytokine cluster markers. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 141-150.
29. Ohta K, Yamashita N, Tajima M et al. Diesel exhaust particulate induces airway hyperresponsiveness in a murine model: essential role of GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1024-1030.
30. Kraft M, Vianna E, Martin RJ et al. Nocturnal asthma is associated with reduced glucocorticoid receptor binding affinity and decreased steroid responsiveness at night. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 66-71.
31. Leung DY, Szefer SJ. New insight into steroid resistant asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 3-12.
32. Hopes E, McDougall C, Christie G et al. Association of glutamine 27 polymorphism of beta 2 adrenoreceptor with reported childhood asthma: a population based study. *BMJ* 1998; 316: 664-665.
33. Martinez FD, Graves PE, Baldini M et al. Association between genetic polymorphisms of the beta-2 adrenoreceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100: 3184-3188.
34. Reihnsaus E, Innis M, McIntyre N et al. Mutations in the gene encoding for the beta-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 334-339.
35. Liggett SB. Polymorphisms of the b2-adrenergic receptor and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S156-S162.
36. Nicolaides NC, Holroyd KJ, Ewart SL et al. Interleukin 9: a candidate gene for asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13175-80.
37. McLane MP, Haczk A, van de Rijn M et al. Interleukin-9 promotes allergen-induced eosinophilic inflammation and airway hyperresponsiveness in transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 713-20.
38. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999; 103: 779-788.
39. Grunig G, Warnock M, Wakil AE et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998; 282: 2261-3.
40. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282: 2258-61.
41. Rich SS, Roitman-Johnson B, Greenberg B et al. Genetic analysis of atopy in three large kindreds: no evidence of linkage to D11S97. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1070-1076.
42. Hizawa N, Collins G, Rafnar T et al. Linkage analysis of *Dermatophagoides pteronyssinus*-specific IgE responsiveness with polymorphic markers on chromosome 6p21 (HLA-D region) in Caucasian families by the transmission/disequilibrium test. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 443-448.
43. Stephan V, Kuehr J, Seibt A et al. Genetic linkage of HLA-class II locus to mite-specific IgE immune responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1049-1054.
44. Torres-Galvan MJ, Quiralte J, Blanco C et al. Linkage of house dust mite allergy with the HLA region. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 198-203.
45. Howell WM, Standring P, Warner JA et al. HLA class II genotype, HLA-DR B cell surface expression and allergen specific IgE production in atopic and non-atopic members of asthmatic family pedigrees. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 35-38.
46. Amelung PJ, Panhuysen CI, Postma S et al. Atopy and bronchial hyperresponsiveness: exclusion of linkage to markers on chromosomes 11q and 6p. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1077-1084.
47. Lara-Marquez ML, Yunis JJ, Layrisse Z et al. Immunogenetics of atopic asthma: association of DRB1*1101 DQA1*0501 DQB1*0301 haplotype with *Dermatophagoides spp.*-sensitive asthma in a sample of the Venezuelan population. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 60-71.
48. Sparholt SH, Georgsen J, Madsen HO et al. Association between HLA-DRB*0101 and immunoglobulin-E responsiveness to Bet v I. *Hum Immunol* 1994; 39: 76-78.
49. Holloway JW, Doull IJ, Begishvili et al. Lack of evidence of a significant association between HLA-D, DQ and DP genotypes and atopy in families with HDM allergy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1142-1149.
50. Senechal H, Geny S, Desvaux FX et al. Genetics and specific immune response in allergy to birch pollen and food: evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II allele HLA-DR7. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 395-401.
51. Young RP, Dekker JW, Wordsworth BP et al. HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 431-9.
52. Moffatt MF, Sharp PA, Faux JA et al. Factors confounding genetic linkage between atopy and chromosome 11q. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1046-51.
53. Sandford AJ, Moffatt MF, Daniels SE et al. A genetic map of chromosome 11q, including the atopy locus. *Eur J Hum Genet* 1995; 3: 188-94.
54. Hizawa N, Yamaguchi E, Ohe M et al. Lack of linkage between atopy and locus 11q13. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1065-69.
55. van Herwerden L, Harrap SB, Wong ZY et al. Linkage of high-affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in absence of atopy. *Lancet* 1995; 346: 1262-1265.
56. Wong ZY, Tsonis D, van Herwerden L et al. Linkage analysis of bronchial hyperreactivity and atopy with chromosome 11q13. *Electrophoresis* 1997; 18: 1641-1645.
57. Shirikawa T, Li A, Dubowitz M et al. Association between atopy and variants of the beta unit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genet* 1994; 7: 125-130.
58. Daniels SE, Bhattacharya S, James A et al. A genome wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383: 247-250.
59. Laing IA, Goldblatt J, Eber E et al. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma. *J Med Genet* 1998; 35: 463-467.
60. Mao XQ, Shirakawa T, Kawai M et al. Association between asthma and an intragenic variant of CC16 on chromosome 11q13. *Clin Genet* 1998; 53: 54-56.
61. Gao PS, Mao XQ, Kawai M et al. Negative association between asthma and variants of CC16(CC10) on chromosome 11q13 in British and Japanese populations. *Hum Genet* 1998; 103: 57-59.

62. Schramm CM, Puddington L, Yiamouyiannis CA et al. Proinflammatory Roles of T-Cell Receptor (TCR)gammadelta and TCRalphabeta Lymphocytes in a Murine Model of Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 218-225.
63. Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F, Schou C, Faux JA, James AI et al. Genetic linkage of T cell receptor alfa and gamma complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994; 343: 1597-1600.
64. Nogochi E, Shibasaki M, Arinami T, Takeda K et al. Evidence for linkage between the development of asthma in childhood and the T-cell receptor beta chain gene in Japanese. *Genomics* 1998; 47: 121-124.

Reimpresos:

Augusto Rojas-Martínez

Ave. Fco. I Madero y Dr. E. Aguirre Pequeño
Col. Mitras Centro 64460,
Monterrey N.L., México
Teléfono: (8) 329-41-73 Fax: (8) 333-7747
E-mail: hbarrera@uanl.mx

*Recibido el 18 de enero del 2000.
Aceptado el 16 de marzo del 2000.*