

## Un nuevo locus de susceptibilidad para el asma

Fabio Salamanca-Gómez\*

*Coordinador: Fabio Salamanca-Gómez*

Las enfermedades alérgicas, tales como el asma, la rinitis, el eczema y las alergias a los alimentos han alcanzado proporciones epidémicas tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.

Aproximadamente 20 por ciento de la población en edad pediátrica y cerca del 5 por ciento de la población adulta padecen asma. En ésta existen dos componentes fundamentales: la hiper-reactividad de las vías aéreas y la presencia de crisis agudas por la obstrucción reversible de las vías aéreas, denominadas crisis asmáticas.

El notable incremento en su frecuencia puede estar relacionado con una mayor exposición a los alérgenos, incluyendo contaminación laboral y ambiental, pero también con un estímulo reducido al sistema inmune durante periodos críticos del desarrollo.

La reacción asmática se caracteriza por infiltración eosinofílica, aumento de la producción de las inmunoglobulinas E, las cuales se unen a las células cebadas, inflamación y daño epitelial, así como hipertrofia e hiperplasia del músculo liso tráqueo bronquial.

Por numerosos estudios familiares se ha demostrado que existe un importante componente genético en el asma. Los estudios de ligamiento han demostrado que existen genes de predisposición localizados en el cromosoma 2 y que son los relacionados con la interleucina 1;<sup>1</sup> en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31) que corresponden a las intercelucinas 4,9 y 13;<sup>2</sup> en el brazo corto del cromosoma 6, en el complejo principal de Histocompatibilidad,<sup>3</sup> en el brazo largo del cromosoma 12 (12q15-q24);<sup>4</sup> y en el brazo largo del cromosoma 13.<sup>5</sup> Con el propósito de comprender el componente genético en el asma se ha recurrido al desarrollo de modelos experimentales en el ratón y un avance notable lo constituyó el trabajo de Finotto y colaboradores<sup>6</sup> quienes, conociendo que en los asmáticos hay infiltración en las vías aéreas de linfocitos ayudadores 2 (TH2), demostraron expresión reducida del factor de transcripción TH1, conocido como t-bet, en las células de los pacientes con asma, cuando se compararon con las células T de

sujetos normales. Este hallazgo sugirió fuertemente que el factor de transcripción T-bet podría estar implicado en la aparición del asma.

Los autores decidieron entonces desarrollar cepas de ratones Knockout y cepas heterocígotas para el gen T-bet y demostraron que estos animales, sin haber sido expuestos previamente a ningún alérgeno, presentaban hallazgos histopatológicos y fisiológicos similares a los encontrados en pacientes asmáticos.

Sin embargo, el hallazgo de mayor repercusión es el recientemente descrito por Laitinen y colaboradores,<sup>7</sup> que demuestran claramente una de las aplicaciones más relevantes de la Medicina Genómica.

Los autores, mediante el empleo de marcadores moleculares convencionales, denominados microsátélites, habían encontrado una región de ligamiento con el asma, localizada en el brazo corto del cromosoma 7 (7p), estudiando una población Finlandesa que presenta condiciones particulares de aislamiento. Con el avance del Proyecto del Genoma Humano, el descubrimiento de los polimorfismos de un solo nucleótido, conocido por sus siglas en inglés como SNPs, y el establecimiento de los haplotipos de estos polimorfismos, los autores<sup>7</sup> pudieron precisar esta región cromosómica a un segmento de sólo 77 Kilobases (kb).

Por los hallazgos iniciales en la población Finlandesa los autores decidieron estudiar otra población con ciertas características similares de aislamiento, y seleccionaron la población de Québec en la cual obtuvieron los mismos resultados.

Los autores encontraron que 3 de 7 haplotipos se asocian fuertemente con la presencia de asma y que implican un riesgo 2.5 veces mayor que aquél para las personas que no lo poseen.

La región cromosómica analizada porta dos genes: uno cuya función es desconocida pero el otro corresponde a un receptor unido a proteína G, que los autores han denominado GPRA por la susceptibilidad que implica al asma. La naturaleza de esta proteína permite prever que

\*Académico titular, Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

en un futuro cercano se pueda desarrollar una droga que haga posible modular la actividad del receptor y ofrezca una terapia efectiva para estos pacientes.

## Referencias

1. **Wist M, y cols.** A genome wide search for linkage to asthma. *Genomics* 1999;58:1-8.
2. **Marsh DG, y cols.** Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum IgE concentrations. *Science* 1994;264:1152-1156.
3. **Ober C, y cols.** Genome-Wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. *Hum Mol Genet* 1998;7:1393-1398.
4. **Barnes KC, y cols.** Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q: evidence from Afro- Caribbean and Caucasian populations. *Genomics* 1996;37:41-50.
5. **Kimura K, y cols.** Linkage and association of atopic asthma to markers on chromosome 13 in the Japanese population. *Hum Mol Genet* 1999;8:1487-1490.
6. **Finotto S, y cols.** Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma mice lacking T-bet. *Science* 2002;295:336-338.
7. **Laitinen T, y cols.** Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science* 2004;304:300-304.