

## Mesa Redonda. Asma en Pediatría: nuevas aportaciones

### Genética del asma

S. DE ARRIBA MÉNDEZ<sup>1</sup>, C. ORTEGA CASANUEVA<sup>2</sup>, J. PELLEGRINI BELINCHÓN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Segovia.

<sup>3</sup>Centro de Salud de Pízarrales. Salamanca.

#### INTRODUCCIÓN

Se estima que el asma puede afectar aproximadamente al 10% de la población infantil española. La incidencia de esta enfermedad va en aumento, sobre todo a expensas de niños entre 1 y 14 años de edad. El asma, en el momento actual, es la enfermedad crónica más prevalente en la edad infantil<sup>(1-2)</sup>.

El asma tiene una clara agregación familiar, siendo más frecuente el desarrollo de asma en un niño si sus padres son asmáticos; asimismo, es mayor la concordancia en los gemelos idénticos y son numerosos los estudios epidemiológicos que han destacado que los antecedentes familiares constituyen un importante factor de riesgo para desarrollar asma. Diferentes estudios con gemelos han concluido que la herencia del asma está en torno al 60%, destacando por tanto la importancia de dichos factores genéticos<sup>(3)</sup>.

El asma es una enfermedad poligénica, es decir no depende de un único gen sino de muchos, a diferencia de otras enfermedades, en la que se ha demostrado que la alteración en un único gen es capaz de producirlas.

Asimismo, como en la mayoría de enfermedades comunes, se ha puesto de manifiesto que también los factores ambientales pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad, probablemente actuando sobre individuos genéticamente predispuestos. Los factores ambientales que se han propuesto como de riesgo para desencadenar asma son muy numerosos<sup>(4-7)</sup>, lo cual dificulta los estudios de asociación genética. El asma se entiende en la actualidad como una enfermedad en la que los factores genéticos interactúan con los ambientales para dar lugar a un fenotipo determinado. Generalmente los pacientes que presentan

múltiples mutaciones que predisponen a padecer asma necesitan menos exposición a los factores ambientales para desarrollar los síntomas que los que portan pocas mutaciones<sup>(8)</sup>.

En la Tabla I se recogen los términos más frecuentemente utilizados en genética.

#### PROBLEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN EL ASMA

Es requisito imprescindible para un estudio genético el hecho de tener bien definido el grupo de individuos con ese rasgo o enfermedad. Debemos tener muy claro el fenotipo de una enfermedad para elegir a los individuos previamente a realizar el estudio genético. Esto es difícil en el caso del asma, ya que a veces los pacientes se seleccionan según criterios clínicos, criterios de hiperreactividad, según la respuesta al tratamiento o según ciertos parámetros espirométricos, dando lugar todo ello, a que los grupos no sean similares. Por tanto, los estudios de los factores genéticos en el asma son complejos y vemos que, en muchos casos, no se reproducen en otras poblaciones.

Por otra parte, los estudios genéticos para el asma, al ser una enfermedad poligénica requieren un tamaño de muestra muy grande para que tengan resultados estadísticos con peso y coherentes.

Otra dificultad añadida es que al ser esta una enfermedad en la que influyen claramente factores ambientales y temporales, suele ser necesario la asociación de estudios genéticos de una población con estudios epidemiológicos de la misma.

TABLA I. DEFINICIONES.

- 
- **Código genético:** Correspondencia entre tripletes de DNA y RNA y los aminoácidos de la proteína resultante.
  - **Codón:** Triplete (conjunto de tres) de nucleótidos que codifica un aminoácido. Existen tres tripletes (UAA, UAG y UGA) que no codifican aminoácidos sino que son señales de fin de la traducción.
  - **Traducción:** Biosíntesis de proteínas desde el RNA y ribosomas.
  - **Transcripción:** Síntesis de RNA desde el DNA
  - **Gen:** Secuencia ordenada de nucleótidos del DNA, que a través del RNA mensajero, codifica una determinada proteína.
  - **Locus** (plural: loci): Posición del gen en el genoma.
  - **Alelos:** Diversas secuencias de nucleótidos de un gen que hay en un locus y que codifican distintas formas de un rasgo.
  - **Polimorfismo:** Es una de las posibles formas de un alelo, una variación en la secuencia de nucleótidos del DNA. Clásicamente se acepta como polimorfismo si afecta a más del 1% de la población. Cuando la frecuencia es menor se habla de "variaciones".
  - **SNP** (Single nucleotide polymorphism): Polimorfismos de un único nucleótido. Es la forma de polimorfismo más frecuente. Consiste en el cambio de un único nucleótido por otro. Se estima que de forma global, existe un SNP por cada 1000 pares de bases en el genoma.
  - **Haplotipo:** Combinación, en un individuo concreto, de los alelos de varios genes que están en ligamento en una región cromosómica específica.
  - **Fenotipo:** Manifestación observable, externa del genotipo.
  - **Genotipo:** Composición alélica específica de una célula, bien referida al total de su genoma o a algún gen determinado.
- 

## TIPOS DE ESTUDIOS GENÉTICOS

Los factores genéticos que pueden influir en el desarrollo de asma se estudian mediante el análisis de ligamiento (linkage), el estudio de genes candidatos y distintos métodos de análisis cromosómico, de esta forma se han localizado ligamientos en numerosos cromosomas como por ejemplo 1, 2, 5, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 19, 22...<sup>(9-10)</sup> pero se observan diferencias según el grupo étnico o la población estudiada.

### 1. Estudios epidemiológicos

Estudiando a familias de la población general se puede obtener el riesgo relativo familiar, es decir, cuántas veces es más frecuente el asma en niños con familiares de primer grado asmáticos, lo cual se ha estimado entre 2,5 y 6<sup>(11)</sup>.

Estudios con gemelos han puesto de manifiesto, como decíamos antes, que la correlación para el asma en gemelos monocigóticos es de un 65%, frente a un 25% si son dicigóticos. En el estudio de Duffy et al<sup>(3)</sup> se halla una hereda-

bilidad de entre el 60 y 70%, cifras parecidas a las halladas en otros estudios de aproximadamente el 60%<sup>(11)</sup>.

### 2. Estudios de las regiones candidatas

Existen dos sistemas para identificar los posibles genes causantes del asma, bien seleccionando uno por la función que desempeña (por ejemplo, el estudio del gen de la LTC4S, porque se sabe que es una enzima clave en la vía de síntesis de los leucotrienos cisteinílicos), o bien estudiando todos los genes de una región partiendo de uno cuyo ubicación es ya conocida<sup>(12)</sup>.

Los genes candidatos por la fisiopatología del asma serían los de las células presentadoras de antígenos, moléculas del sistema HLA, los genes de los receptores de la IgE, los de las interleucinas, el gen del receptor beta-2 del músculo liso bronquial, el gen de la LTC4S o el del receptor de cisteinil-leucotrienos, por ejemplo.

### 3. Búsqueda amplia del genoma

Se han realizado también búsquedas de ligamientos en el genoma completo, que son estudios muy caros, que utilizan cientos de miles de polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) como marcadores, replicándose de esta forma las regiones 1p, 2q, 4q, 5q, 6p, 12q, 13q, 14q, 19q, 21q y otros<sup>(13,14)</sup>.

La forma más frecuente de polimorfismo son los polimorfismos de un único nucleótido (SNP), es decir el cambio de una única base por otra. El polimorfismo puede encontrarse en la región codificadora de un gen, con la consiguiente alteración de la proteína codificada, pudiendo afectar a su misión fisiopatológica. También puede situarse en la región reguladora del gen, lo cual no afecta a la proteína codificada, pero puede afectarse los niveles de expresión de dicho gen. En tercer lugar, podría hallarse en la región no codificadora del genoma, sin que esté claro aún el impacto que ello pudiera tener<sup>(15)</sup>.

Dado que en las últimas décadas se van multiplicando el número de polimorfismos descritos, el estudio de su posible asociación con una enfermedad o con una respuesta a un fármaco, bien de ese polimorfismo de forma aislada, o bien de varios de ellos de forma combinada (haplotipos) requiere no sólo de avanzadas herramientas estadísticas sino también informáticas<sup>(16)</sup>.

## FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA EN EL ASMA

La farmacogenética estudia cómo un determinado gen modifica la respuesta a un medicamento en un individuo.

La farmacogenómica, ciencia más moderna, estudia cómo el total de los genes farmacológicamente relevantes para una enfermedad interactúan, dando un determinado fenotipo en cuanto a perfil de respuesta a los medicamentos, y procura el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a ese perfil.

En el asma, los genes más relevantes desde el punto de vista de la farmacogenética serían los que podrían afectar a la respuesta a los broncodilatadores  $\beta$ 2-agonistas de acción corta y larga, a los corticoides inhalados y a los antileucotrienos.

### 1. Broncodilatadores

Han centrado la mayor parte de los estudios farmacogenéticos, principalmente para establecer la influencia de la genética en la respuesta broncodilatadora y en el hecho del empeoramiento descrito debido al uso muy frecuente de estos medicamentos.

Desde que el gen del receptor  $\beta$ 2-adrenérgico fuera secuenciado, se han descrito más de 80 polimorfismos, habiéndose validado 45 SNP y dos inserciones/delecciones. Los estudios se han centrado sobre todo en el polimorfismo Gly16Arg (variante de aminoácidos glicina/arginina en la posición 16). Los homocigotos para Arginina en posición 16 parecen tener mejor respuesta a los broncodilatadores de acción corta según algunos estudios<sup>(17-18)</sup>. Asimismo, el haplotipo Arginina16-Glutamina27 se ha asociado con la taquifilaxia para los  $\beta$ 2-agonistas<sup>(19)</sup>. A pesar de ello, más recientemente y en búsquedas amplias del genoma no se ha asociado ningún polimorfismo en el gen del receptor para los  $\beta$ 2-agonistas y la respuesta broncodilatadora<sup>(20)</sup>.

### 2. Corticoides inhalados (CSI)

El gen del receptor (CRHR1) ha sido una de las regiones candidatas estudiadas, habiéndose hallado varios SNP en él.

Tantisira demostró en 2008 la existencia de una inversión estructural en el cromosoma 17, donde se sitúa dicho gen y comprobó que se asociaba a la respuesta a CSI<sup>(21)</sup>.

Un interesante estudio analiza mediante microarrays la expresión de más de once mil genes en dos grupos de pacientes, respondedores y no respondedores a CSI, viendo que existe un patrón distinto de expresión génica en células mononucleares de sangre periférica, lo cual podría predecir la respuesta a CSI en pacientes asmáticos<sup>(22)</sup>.

### 3. Antileucotrienos

Desde el principio de su utilización resultó evidente que los pacientes tienen una gran variabilidad de respuesta con ellos<sup>(23-24)</sup>, por lo cual parece lógico pensar que pudiera deber-

se a polimorfismos en genes implicados en la vía de la 5-lipooxigenasa. Se han descrito polimorfismos en el gen de la 5-lipooxigenasa<sup>(25)</sup>, en el gen de la FLAP<sup>(26)</sup>, en el gen de la LTC4 sintetasa<sup>(27)</sup> y en los genes de los receptores de leucotrienos cisteinílicos de tipo 1 y 2<sup>(25,28)</sup>. El gen de la 5-LO y el LTC4S son los más estudiados, y aunque se han hallado asociaciones de ciertos polimorfismos con la gravedad del asma<sup>(29)</sup> y con la respuesta a antileucotrienos<sup>(30-31)</sup>, no han sido validados por estudios posteriores en otras poblaciones<sup>(32-33)</sup>.

## EPIGENÉTICA EN EL ASMA

La epigenética describe los cambios en la expresión génica, que no implican cambios en las secuencias del DNA, pero que son heredables y pueden estar modulados o inducidos por factores ambientales<sup>(34)</sup>. Consisten en modificaciones químicas que incluyen la metilación del DNA, la acetilación, metilación o fosforilación de las histonas, y otros. Estos cambios hacen que un gen se exprese o no, y son los responsables, por ejemplo, de la regulación TH1/TH2. La epigenética es el posible nexo de unión entre la genética y el ambiente, pudiendo explicar cómo influyen los factores ambientales sobre nuestros genes, aclarando así por qué no hay una concordancia del 100% en la presencia de asma en gemelos monocigóticos, o por qué influye de manera distinta la herencia de un rasgo por vía materna o paterna, o por qué unas personas presentan el asma más tarde que otras, así como la influencia de la higiene, la dieta, la contaminación, las infecciones... en el desarrollo del asma<sup>(35-36)</sup>.

Lo más interesante de la epigenética es que estos cambios en la expresión del DNA, aunque son hereditarios y se mantienen estables, son también potencialmente reversibles, suponiendo un reto para el desarrollo de nuevas formas de tratamiento y prevención de las enfermedades. El conocimiento de la epigenética ya se está utilizando en el tratamiento del cáncer y comienza a aplicarse para otras enfermedades. En el caso del asma, la epigenética según algunos autores podría explicar la corticorresistencia encontrada en algunos pacientes<sup>(37)</sup>.

## CONCLUSIONES

El asma es una enfermedad compleja en la que intervienen factores genéticos, ambientales y en la que tiene gran interés el campo de la epigenética. Los asmáticos no tienen un fenotipo uniforme, lo cual complica el estudio.

Aunque en las últimas décadas se ha avanzado mucho en el estudio de la genética del asma, aún queda un amplio campo de investigación. En los próximos años es previsible que la farmacogenética y la epigenética contribuyan a conocer mejor la enfermedad y, sobre todo, a la adecuación de los tratamientos en función del perfil genético y de los cambios epigenéticos de los individuos. Con ello se evitarán toxicidades y demoras en la respuesta al tratamiento, reduciendo en la disminución de los gastos y en la mejora de la calidad de vida de los asmáticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998; 351: 1225-12321.
2. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146(4): 888-94.
3. Duffy D.L, Martin N.G, Battistutta D, Hopper J.L, Mathews J.D. Genetics of asthma and hay fever in Australian. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 1351-8.
4. Sin D, Spier S, Svenson L, Schopflocher D, Senthilselvan A, Cowie R et al. The relationship between weight and childhood asthma. A population-based cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 60-64.
5. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(2): 429-436.
6. Landau LI. Parental smoking: asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev*. 2001; 2(3): 202-206.
7. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 101-108.
8. Fenech A, Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(1): 3-15.
9. Xu J, Meyers DA, Ober C, Blumenthal MN, Mellen B, Barnes KC et al. Genomewide screen and identification of gene-gene interactions for asthma-susceptibility loci in three U.S. populations: collaborative study on the genetics of asthma. *Am J Hum Genet*. 2001; 68(6): 1437-1446.
10. Ober C, Tsalenko A, Parry R, Cox NJ. A second-generation genomewide screen for asthma-susceptibility alleles in a founder population. *Am J Hum Genet*. 2000; 67(5): 1154-1162.
11. García-Marcos L. Genes, medio ambiente y asma. *Anales An Pediatr, Monogra* 2004; 2(1): 9-29.
12. Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LJ. 5. Genetics of hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(2 Suppl): S495-S501.
13. Blumenthal MN, Langefeld CD, Beatty TH, Bleecker ER, Ober C, Lester L et al. A genome-wide search for allergic response (atopy) genes in three ethnic groups: Collaborative Study on the Genetics of Asthma. *Hum Genet*. 2004; 114(2): 157-164.
14. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383(6597): 247-250.
15. Dávila I, Isidoro-García M. Polimorfismos en el asma. En: *Debate sobre alergología. Sistemas de impresión industrias graficas SL*, editor. Zaragoza; 2006.
16. Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci. *Cell Res*. 2005; 15(2): 97-98.
17. Finkelstein Y, Bournissen FG, Hutson JR, Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J Asthma*. 2009; 46(9): 900-5.
18. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest*. 1997; 100(12): 3184-8.
19. Tellería JJ et al. Tachyphylaxis to beta2-agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Respir Med*. 2006; 100(6): 1072-8.
20. Litonjua AA et al. ARG1 is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(7): 688-94.
21. Tantisira KG, Lazarus R, Litonjua AA, Klanderman B, Weiss ST. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18(8): 733-7.
22. Hakonarson H et al. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(41): 14789-94.
23. Löfdahl CG et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*. 1999; 319(7202): 87-90.
24. García-Marcos L, Schuster A, Cobos Barroso N. Inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists as a combined therapy in asthma. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(1): 23-39.
25. Choi JH, Park HS, Oh HB, Lee JH, Suh YJ, Park CS et al. Leukotriene-related gene polymorphisms in ASA-intolerant asthma: an association with a haplotype of 5-lipoxygenase. *Hum Genet*. 2004; 114(4): 337-344.
26. Sayers I. et al. Promoter polymorphism in the 5-lipoxygenase (ALOX5) and 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP) genes and asthma susceptibility in a Caucasian population. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33(8): 1103-10.
27. Sanz C, Isidro-García M, Davila I, Moreno E, Laffond E, Lorente F. Analysis of 927T > C CYSLTR1 and -444A > C LTC4S polymorphisms in patients with asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16(6): 331-7.

28. Arriba-Mendez S, Sanz C, Isidoro-García M, Davila I, Laffond E, Moreno E, Avila C, Lorente F. 927T>C polymorphism of the cysteinyl-leukotriene type-1 receptor (CYSLTR1) gene in children with asthma and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17: 323-328.
29. Arriba-Méndez S, Sanz C, Isidoro-García M, Pascual M, Avila C, Dávila I, Lorente F. Analysis of 927T > C CYSLTR1 and -444A > C LTC4S polymorphisms in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008; 36(5): 259-63.
30. Telleria JJ, Blanco-Quiros A, Varillas D, Armentia A, Fernandez-Carvajal I, Jesus Alonso M, Diez I. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma. *Respir Med.* 2008; 102(6): 857-61.
31. Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, et al. Variant LTC4 synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax.* 2000; 55: 28-31.
32. Kedda MA, Shi J, Duffy D, Phelps S, Yang I, O'Hara K, Fong K, Thompson PJ. Characterization of two polymorphisms in the leukotriene C4 synthase gene in an Australian population of subjects with mild, moderate, and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 889-95.
33. Torres-Galván SM, Cumplido JA, Buset N, Caballero-Hidalgo A, Blanco C, Hernández E, Carrillo T. 5-Lipoxygenase pathway gene polymorphisms: lack of association with asthma in a Spanish population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19(6): 453-8.
34. Isidoro-García M, Dávila-González I, Pascual de Pedro M, Sanz-Lozano C, Lorente-Toledano F. Interactions between genes and the environment. Epigenetics in allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007; 35(6): 254-8.
35. Pascual M, Davila I, Isidoro-García M, Lorente F. Epigenetic aspects of the allergic diseases. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010; 2: 815-24.
36. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: An update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(3): 453-65.
37. Wang W, Li JJ, Foster PS, Hansbro PM, Yang M. Potential therapeutic targets for steroid-resistant asthma. *Curr Drug Targets.* 2010; 11(8): 957-70.