

Protocolos de Patología respiratoria

Hacia un tratamiento personalizado del asma

J.J. TELLERÍA ORRIOLS, D. VARILLAS DELGADO

Área de Pediatría e Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Valladolid.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad común, resultado de interacciones complejas entre genes y factores medioambientales que se caracteriza por un grado variable de obstrucción al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial (HRB) a estímulos inespecíficos, en respuesta a distintos agentes específicos e inespecíficos. Mediadores inflamatorios y citoquinas localizadas en la vía aérea parecen interactuar entre sí causando la estenosis de las vías, tanto aguda como crónica. Como consecuencia de estos fenómenos se produce la remodelación de la pared de las vías aéreas y disminución del calibre de las mismas.

En los últimos 15 años, la incidencia de enfermedades atópicas se está incrementado fundamentalmente en los países occidentales desarrollados; siendo el asma bronquial una de las principales causas de ingresos hospitalarios, especialmente en la infancia y la adolescencia.

La atopia constituye el principal factor de riesgo de predisposición de asma bronquial. Numerosos genes y factores medio-ambientales juegan un papel importante en la determinación de la expresión del fenotipo atópico, caracterizadas por un exceso o una "desviación de la respuesta inmunológica" frente a los diferentes alérgenos ambientales.

Según la Sociedad Española de Alergología e Inmunológica Clínica (SEAIC) un 68% de la población alérgica española está sensibilizada a los pólenes, un 55% a los ácaros del

polvo doméstico, un 18% a los epitelios de animales y solo un 10% a los hongos.

La existencia de un componente genético que predispone a padecer asma lo demuestra el mayor número de casos entre familiares de primer grado de pacientes al compararlo con la población general, con una razón que varía entre 2 y 6 dependiendo de los estudios⁽¹⁾.

Los estudios en gemelos monocigotos respecto a heterocigotos encuentran un factor de heredabilidad que va de 0,6 a 0,8 dependiendo de los estudios⁽²⁾.

Un estudio realizado en primates, reveló que el número de genes cuya expresión varía tras el contacto con el alérgeno se eleva a 149. Este valor nos da una idea del número de genes que podría estar relacionado con la respuesta inflamatoria en el asma atópico⁽³⁾. Sin embargo, los estudios de segregación en familias con varios afectados, señalan que la predisposición genética a padecer asma estaría probablemente al efecto de unos pocos genes con un efecto moderado, más que a muchos genes con un efecto escaso de cada uno de ellos⁽⁴⁾.

¿QUÉ ES LA FARMACOGENÉTICA?

El creciente conocimiento del genoma humano derivado del desarrollo del proyecto Human Genome Project ha provocado la aparición y rápido desarrollo de nuevos campos de aplicación de estos conocimientos. La Farmacogenómica es, de ellos, uno de los de mayor repercusión médi-

Correspondencia: Juan J. Tellería Orriols. Universidad de Valladolid. C/ Sanz y Forés s/n. 47003 Valladolid
Correo electrónico: telleria@med.uva.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

ca y social como fue señalado ya por el propio F. Collins, director del proyecto público^(6,7).

Uno de los objetivos de la farmacogenómica, es el estudio de las asociaciones entre determinada característica genética (normalmente un polimorfismo en un gen o en un locus determinado) y la variabilidad en la respuesta a una droga, entendida como variación en su eficacia o toxicidad, es lo que llamamos "farmacogenética".

La farmacogenética es la base de una farmacoterapia más segura y eficiente, en la medida en que una terapia basada en el conocimiento de las variables individuales que pueden afectar la respuesta a una droga, supone un tratamiento más eficaz y un menor riesgo de reacciones adversas.

La respuesta a un determinado fármaco puede variar dependiendo de diferentes tipos de factores como la severidad y tipo de la enfermedad, la existencia de enfermedades intercurrentes, interacción con otras drogas o características biológicas individuales como la edad, estado nutricional o funciones renal y hepática. Las diferencias hereditarias, son sólo algunas de las causas de variabilidad en la respuesta a drogas. Sin embargo el análisis de la repetitividad en la respuesta al tratamiento muestra valores cercanos al 60-80%, lo que demuestra que una fracción muy importante de la variabilidad en la respuesta al tratamiento puede tener su origen en la variabilidad genética⁽⁷⁾.

FARMACOTERAPIA DEL ASMA

Disponemos de cuatro grupos de drogas en el tratamiento del asma: los glucocorticoides por su eficaz acción antiinflamatoria, los β_2 -adrenérgicos por su acción broncodilatadora, la teofilina y sus derivados para el broncoespasmo y la inflamación y los inhibidores y antagonistas de los leucotrienos por su acción broncodilatadora y antiinflamatoria.

Glucocorticoides

Desde hace años los corticoides inhalados, orales o intravenosos, desempeñan un papel central en el control de la enfermedad del paciente asmático. Los glucocorticoides actúan uniéndose a su receptor, el complejo formado se traslada al núcleo celular donde regula la expresión génica, reduciendo la expresión de genes proinflamatorios e incrementando la de genes antiinflamatorios.

Si embargo, es conocida también la existencia de pacientes con mala respuesta a este grupo de drogas. Estos pacien-

tes suelen presentar un aumento de receptores esteroideos⁽⁸⁾, lo que hizo suponer que las posibles variantes del gen codificante de este receptor podían ser responsables de la resistencia; sin embargo lo cierto es que aún no se han descrito polimorfismos que puedan explicar este fenómeno. Por el contrario, se ha identificado que determinadas variantes en el gen del receptor de tipo I de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1) se asociaban con la respuesta al tratamiento esteroideo⁽⁹⁾.

β_2 -adrenérgicos

El receptor β_2 -adrenérgico (ADRB2) es una proteína de la superficie celular que se expresa en distintos tipos de células relevantes en la enfermedad asmática, como son las del epitelio de las vías aéreas, el músculo liso bronquial, las terminales nerviosas presinápticas y los eosinófilos. ADRB2 se une a una proteína G que activa la adenilato ciclasa, induciendo la síntesis de AMPc que activa proteínas-quinasas que median diferentes respuestas dependiendo del tipo celular sobre el que actúan. En la región codificante del gen ADRB2 se han descrito 4 polimorfismos que provocan un cambio de aminoácido en la proteína (ITell): Gly/Arg en la posición 16, Glu/Gln en la 27, Met/Val en la 34 e Ile/Thr en la 164. Los dos primeros se encuentran en la porción extracelular, mientras que los últimos se localizan en el dominio transmembranoso. Las frecuencias relativas de estos polimorfismos son iguales en asmáticos que en controles, por lo que no determinan el desarrollo de asma, sin embargo sí podrían modificar la clínica⁽⁷⁾. Diferentes estudios han relacionado los polimorfismos en las posiciones 16 y 27 con rasgos clínicos y analíticos. Dado el fuerte desequilibrio de ligamiento entre ambos, es difícil asignar un efecto concreto a un alelo determinado en los estudios de asociación. El alelo Gly16 se ha asociado con asma nocturna⁽¹⁰⁾, menor respuesta a β_2 agonistas inhalados y mayor respuesta de las vías aéreas a la histamina. En la posición 27, la presencia del alelo Gln se ha relacionado con mayores niveles de IgE, mientras que el alelo Glu se asocia con menor respuesta a la metacolina⁽¹¹⁾. En lo que se refiere a la respuesta al tratamiento, el alelo Arg16 muestra una respuesta más intensa al albuterol, tanto en niños asmáticos como en controles; este efecto es independiente de la función basal y del origen étnico de la población estudiada⁽¹²⁾. No sólo la respuesta puntual, sino su sostenimiento, está relacionada con los polimorfismos

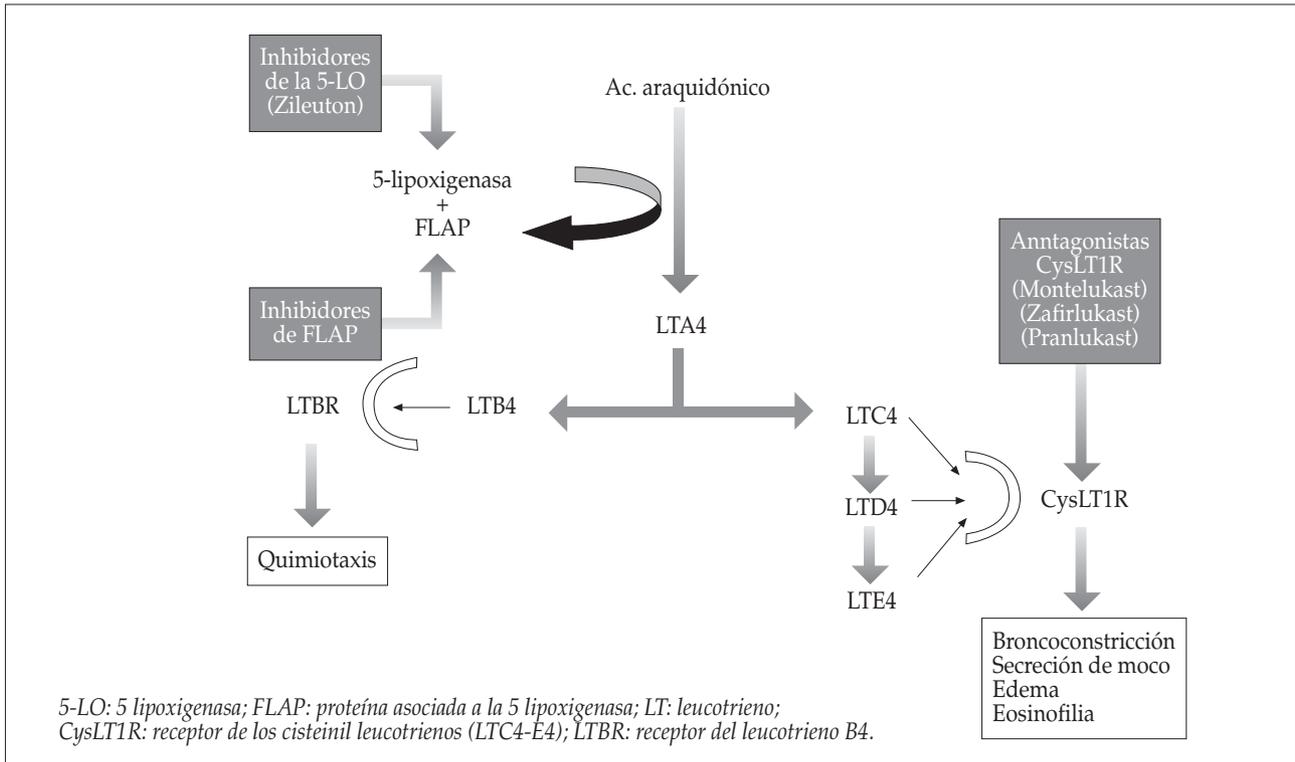


Figura 1. Cascada de síntesis de los leucotrienos (LTA-4) a partir del ac. Araquidónico de la membrana celular, de su papel en el asma y de los mecanismos de actuación de los fármacos.

ADRB2. el haplotipo Arg16-Gln27 se asocia con una mayor predisposición a desarrollar taquifilaxis, mientras que el alelo Glu27 se comporta como protector⁽¹³⁾.

Teofilina

El efecto broncodilatador de la teofilina está mediado al menos en parte por la inhibición de la fosfodiesterasa 4D, lo que provoca un aumento del AMPc. Según este modelo, los polimorfismos en esta diana de la teofilina podrían influir en la respuesta a esta droga, sin embargo hasta hoy no se han descrito variantes que se asocian a la eficacia o a la aparición de efectos adversos en respuesta a la administración de teofilina.

Inhibidores de los leucotrienos

Los leucotrienos son una familia de ácidos eicosatetraenoicos poliinsaturados que derivan del ácido araquidónico; poseen múltiples efectos farmacológicos y fisiológicos y parecen jugar un papel crítico en la patogénesis del asma⁽¹⁴⁾.

La 5-lipoxigenasa cataliza la conversión de ácido araquidónico a leucotrieno A4 que es posteriormente convertido en leucotrienos (LTs) B4 → E4. En este proceso, 5-LO y su proteína activadora (FLAP) son los enzimas limitantes (Fig. 1).

Los leucotrienos pueden inducir muchas de las alteraciones que se observan en el asma como la obstrucción de las vías aéreas (en base molar, es uno de los más potentes efectores de obstrucción), la secreción de moco y quimiotactismo granulocítico. El leucotrieno E4 (LTE4) es un producto final del metabolismo de los leucotrienos que puede encontrarse elevado en la orina de más de dos tercios de los pacientes que acuden a urgencias por una crisis asmática. Su concentración está aumentada en sangre y lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos respecto a controles^(15, 16). Recientemente se ha observado que están aumentados los niveles de leucotrienos en el exhalado respiratorio de niños con broncoconstricción inducida por el ejercicio⁽¹⁷⁾.

Los fármacos modificadores de la acción de los leucotrienos, bien bloqueando su síntesis inhibiendo la 5-lipoxi-

genasa como hace el Zileuton; o bien mediante antagonismo de su receptor (CYSLTR1) (montelukast, zafirlukast, pranlukast) inhibiendo directamente la acción de los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄; han demostrado su eficacia en el control del asma leve o moderado. Gracias a sus propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras, estos fármacos mejoran el FEV₁ y el pico flujo, reducen la reactividad bronquial y el número y severidad de las exacerbaciones, permitiendo la reducción o incluso la supresión de los corticosteroides inhalados.

La variabilidad observada en la respuesta a los modificadores de la acción de los leucotrienos debe atribuirse en un 60% a factores genéticos⁽⁷⁾.

Diferencias genéticas en los genes que codifican los enzimas claves en el proceso descrito, 5-lipoxigenasa, FLAP y LTC₄ sintasa, al que debe añadirse las del receptor CYSLTR1 parecen contener la mayor capacidad potencial para modificar la respuesta a estas familias de fármacos.

Receptor CysLTR1

Variantes de esta proteína cuyo gen se localiza en el cromosoma X serían moduladores potenciales del fenotipo asmático "per se", en la medida en que son receptores de leucotrienos endógenos. Por otra parte, la eficacia de los antagonistas puede ser modificada por estas variantes, mediante la modificación de la afinidad.

El polimorfismo 927T/C se ha asociado con la severidad de la atopía⁽¹⁸⁾ o con el riesgo de desarrollar asma en varones⁽¹⁹⁾.

5-LO

En la región del promotor del gen de la 5-LO, un polimorfismo consistente en una secuencia que se repite un número variable de veces, es capaz de reducir la transcripción del gen y por tanto la cantidad de enzima cuando el número de repeticiones es diferente de 5, siendo éste por otra parte el alelo más frecuente.

Los pacientes con genotipos que no incluyen al menos un alelo con 5 repeticiones en el promotor de 5-LOX, no respondieron al un derivado del Zileuton, un inhibidor de los leucotrienos. El tratamiento era por el contrario eficaz en los pacientes portadores en homo o heterocigosis del alelo con 5 repeticiones⁽²⁰⁾.

FLAP

Esta proteína forma un complejo con 5-LO activándola permitiendo el inicio de la cascada de síntesis de CysLTs. Es por tanto junto con 5-LO la proteína limitante de la biodisponibilidad de leucotrienos capaces de activar el receptor CYSLTR1. Sus variantes, se conocen al menos 6 en la región codificante y 2 más en el promotor, no han sido estudiadas en el contexto de la respuesta a inhibidores de los leucotrienos.

LTC₄ sintasa

El gen que codifica esta enzima se encuentra en el cromosoma 5, en la región 5q35 que varios estudios encuentran ligada al asma. En esta región genómica, se concentran otros genes relacionados con la etiopatogenia del asma, como el cluster de citoquinas TH-2 o el del receptor b-2 adrenérgico (ADRB2).

En la región del promotor a 3' del gen LTC₄S que codifica la LTC₄ sintasa, en la posición -444, se ha identificado un polimorfismo A/C que fue inicialmente relacionado con el asma inducida por aspirina⁽²¹⁾, aunque un estudio posterior⁽²²⁾ no consiguió reconocer la asociación, probablemente debido a diferencias genéticas entre poblaciones.

Este mismo polimorfismo fue relacionado con la respuesta a antagonistas del receptor, con ventaja en la respuesta para los heterocigotos A/C. Sin embargo la respuesta parece ser diferente en homocigotos dependiendo de otros factores relacionados con el tipo de asma, de modo que en algunos estudios el alelo funcionante es uno y en otros el otro^(23,24).

No se ha estudiado el papel que pueden desempeñar otras variantes en LTC₄S, de las que hasta hoy se conocen más de una decena, algunas de ellas con cambio del aminoácido incorporado en la síntesis.

CONCLUSIONES

En los últimos años se han realizado evidentes avances en la identificación de polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta a los distintos fármacos utilizados en el tratamiento del asma. Restan sin embargo varias cuestiones sin resolver. Los resultados a menudo no han sido coincidentes en diferentes estudios. Los estudios de polimorfismos aislados, pueden carecer de parte de la información, y a la hora de estudiar la relación entre varios de ellos, el estudio pierde potencia estadística. El creciente desarrollo de los métodos de análisis de múltiples variantes

simultáneas con el uso de microrrays puede proporcionar nuevos puntos de vista sobre el problema.

La identificación de los polimorfismos o haplotipos que condicionan la respuesta a los distintos fármacos utilizados en los pacientes asmáticos, deberá redundar en el mejor control del paciente y la reducción de las exacerbaciones y de los efectos indeseables. Sin embargo estos beneficios deberán superar económicamente el coste de los estudios genéticos precisos, antes de que sean utilizados en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):176-181.
- Feijen M, Gerritsen J, Postma DS. Genetics of allergic disease. *Br Med Bull*. 2000;56(4):894-907.
- Zou J, Young S, Zhu F, Xia L, Skeans S, Wan Y, Wang L, McClanahan T, Gheys F, Wei D, Garlisi C, Jakway J, Umland S. Identification of differentially expressed genes in a monkey model of allergic asthma by microarray technology. *Chest*. 2002;121(3 S):26S-27S.
- Wechsler ME, Israel E. Pharmacogenetics of treatment with leukotriene modifiers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(5):395-401.
- Collins FS. Shattuck lecture-medical and societal consequences of the human genome project. *N Eng J Med* 1999;341:28-37.
- Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science. *JAMA* 2001; 285:540-4.
- Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull*. 2000;56(4):1054-70.
- Sousa AR, Lane SJ, Cidowski JA, Staynov DZ, Lee TH. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):943-50.
- Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, Liggett SB, Gelfand EW, Rosenwasser LJ, Richter B, Israel E, Wechsler M, Gabriel S, Altshuler D, Lander E, Drazen J, Weiss ST. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet*. 2004;13(13):1353-9.
- Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1635-41.
- Dewar J, Wheatley A, Wilkinson J, Holgate ST, Thomas NS, Lio P, Morton NE, Hall IP. Association of the Gln 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism and IgE variability in asthmatic families. *Chest*. 1997;111(6S):78S-79S.
- Martínez 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.
- Telleria JJ, Blanco-Quiros A, Muntion S, Antonio Garrote J, Arranz E, Armentia A, Diez I, Castro J. Tachyphylaxis to beta2-agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Respir Med*. 2006;100(6):1072-8.
- Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Eng J Med* 1999;340:197-206.
- Drazen JM, O'Brien J, Sparrow D, Weiss ST, Martins MA, Israel E, Fanta CH. Recovery of leukotriene E4 from the urine of patients with airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):104-8.
- Wenzel SE, Larsen GL, Johnston K, Voelkel NF, Westcott JY. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(1):112.
- Carraro S, Corradi M, MD, Zanconato S, MD, Alinovi R, Pasquale MF, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled breath condensate cysteinylleukotrienes are increased in children with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol*; 2005; 115(4):774-770.
- Hao L, Sayers I, Cakebread JA, Barton SJ, Beghe B, Holgate ST, Sampson AP, Holloway JW. The cysteinyl-leukotriene type 1 receptor polymorphism 927T/C is associated with atopy severity but not with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(6):735-41.
- 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.
- Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, Israel E, Schork N, Silverman ES, Katz DA, Drajesk J. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment.
- Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet*. 1997;350(9091):1599-600.
- Wechsler ME, Israel E. Pharmacogenetics of treatment with leukotriene modifiers. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2002;2:395-340.
- Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, Howarth PH, Holgate ST, Holloway JW, Sayers I. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax*. 2000;55 Suppl 2:S28-31.
- Whelan GJ, Blake K, Kissoon N, Duckworth LJ, Wang J, Sylvester JE, Lima JJ. Effect of montelukast on time-course of exhaled nitric oxide in asthma: influence of LTC4 synthase A(-444)C polymorphism. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):413-20.