

PAPEL DEL GEN NRAMP EN LA SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A LA TUBERCULOSIS

Dr. Armando Méndez Pérez.
Departamento de Investigación. Facultad de Medicina. Xalapa.
Universidad Veracruzana.

Antes del descubrimiento del bacilo tuberculoso, la observación de que la tuberculosis ocurría frecuentemente en varios miembros de una familia, sugirió a los médicos de la época sobre el carácter hereditario de la enfermedad. (1) Sin embargo, en 1882, cuando Robert Koch aisló el microorganismo causal, (2) la atención se dirigió hacia este importante patógeno; pero las características del huésped, en su marco de susceptibilidad, no fueron tomadas en consideración.

Se estima que sólo el 10% de quienes han sido infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* desarrollarán una enfermedad clínicamente ostensible (3), y en pocos casos existen factores de riesgo obvios e identificables como: Diabetes Mellitus, edad avanzada, abuso de alcohol, infección por HIV o uso de corticosteroides.

Con base en lo anterior se enarboló, la siguiente pregunta: ¿por qué un porcentaje sucumbe por la enfermedad y por qué la mayor parte de la población con el bacilo latente es capaz de enfrentar con éxito al *Mycobacterium tuberculosis*?. Evidentemente, el patógeno es una figura muy importante; sin embargo, en la génesis de la entidad clínica no es suficiente para explicar la susceptibilidad ni para identificar cuáles componentes del huésped son mas importantes en el control y resistencia a la enfermedad. Tal vez es importante no olvidar la máxima en relación a las enfermedades infecciosas. ¿Es debida a un ambiente inadecuado o a una susceptibilidad asociada a la pobreza?. Un estudio hecho en Dinamarca concluyó que existe un componente de susceptibilidad genética en personas con muerte prematura por enfermedades infecciosas mayor que en las enfermedades oncológicas o cardiovasculares ubicadas

todas dentro del marco de las enfermedades multifactoriales (4) .

En 1949, el pionero de los genetistas hipotetizó acerca de que los principales agentes de selección natural de la humanidad, durante los pasados 5000 años, han sido las enfermedades infecciosas. Los microorganismos son los que se han diseminado más activamente en la población, han provocado una mayor mortalidad y, por consiguiente, también han influido en forma notoria en la evolución y en la selección natural de la humanidad. (6) En El siglo XIX, se calculó que, en Europa Occidental, la tuberculosis fue responsable de una cuarta a una quinta parte de todas las muertes (7), y durante la revolución industrial estos porcentajes fueron todavía más altos. (1) Se puede considerar al *Mycobacterium tuberculosis* como un elemento biológico que ha ejercido cambios demográficos en relación a la población, sujetos a susceptibilidad o resistencia regulada por el polimorfismo en el genoma humano, ya que los genes confieren resistencia innata a enfermedades infecciosas, y como tal se ha considerado al gen Nramp (Natural resistance associated macrophage protein), que se traduce como proteína del macrófago asociada a resistencia natural; se ha descrito como un gen dominante Lsh/Ity/Bcg en el cromosoma 1 murino e involucra resistencia a dos agentes filogenética y taxonómicamente distantes como son Salmonella y Leishmania (8).

El peso molecular de las proteínas Nramp murina y humana corresponde a 60 000 Da. Es una proteína integral de membrana con un mínimo de 10 y un máximo de 12 dominios transmembrana con características peculiares de transportadores procarióticos y eucarióticos por la presencia de la proteína como constitutiva de la

superficie interna de los microtúbulos y en los compartimientos endosomales y lisosomales. Las células que expresan con mayor evidencia el gen Nrap son las del sistema reticuloendotelial, y fundamentalmente la línea de monocitos y macrófagos. (11) La región terminal NH₂ de Nrap 1 es rica en serina, treonina y prolina, y se ha propuesto como constitutiva de la membrana, con funciones de fusión proteica. Es probable que esta región esté involucrada en la capacidad de interacción proteína-proteína (interactantes), durante los signos de transducción y transcripción; por lo tanto, participa en su capacidad de modular la función bactericida innata del macrófago.

Existen evidencias de la regulación por mecanismos genómicos de la susceptibilidad a la tuberculosis, lo que condiciona la persistencia y replicación del *Mycobacterium tuberculosis* dentro de los macrófagos; así éstos funcionan como un nicho para el bacilo y el macrófago es incapaz de cumplir con sus funciones bactericidas tempranas. La susceptibilidad en las fases tempranas de la infección está controlada por el locus BCG, ubicado en el cromosoma 1 murino, y su contraparte en el cromosoma 2 humano, en la que no se tiene la capacidad de suprimir la replicación intracelular de este microorganismo, (10) mientras que la fase tardía de la enfermedad ocasionada por el micobacterium está regulado por genes vinculados con el complejo mayor de histocompatibilidad. (9)

Efectos pleiotrópicos de Nrap 1

Estudios en macrófagos murinos, in vitro e in vivo, han demostrado que el gen Nrap 1 desempeña un importante papel en la vía de activación temprana del macrófago, como la regulación funcional de receptores CXC, a quimiocinas, a interleucina 1 beta. Es un potencializador de la transcripción de óxido nítrico sintetasa y cataliza los mecanismos de procesamiento y presentación e inducción de antígenos; por lo tanto, en macrófagos activa el complejo mayor de histocompatibilidad y

estimula la liberación de óxido nítrico y la conducción hacia el estallido oxidativo; por lo tanto se involucra como microbicida y tumoricida. (12) Los macrófagos portadores en su interior del bacilo tuberculoso y que a su vez muestran mutación geonómica en Nrap 1, pierden la habilidad biológica para procesar los antígenos del micobacterium. (13) Esto da como resultado una disfuncionalidad probable en la actividad de los linfocitos CD4 hacia la línea Th1 y una inclinación subsecuente hacia un perfil Th2, lo que propicia una cascada de interleucinas características de este tipo de linfocitos (Nrap 1 mutado).

Nrap es una familia proteica transportadora de metales

La estabilidad del RNA mensajero expresado en los macrófagos correspondientes al gen Nrap1, es inducible a través de la vía del Interferón gamma, secretado por los linfocitos Th1, que propicia la inhibición en la concentración de hierro en el interior del citoplasma de los macrófagos portadores del locus BCG resistente (C) a *Mycobacterium tuberculosis*. Estos cambios en la concentración de hierro tienen un gran significado en los macrófagos portadores de RNA mensajero (RNAm) estable y son poco eficientes en los que presentan RNAm inestable de Nrap mutado (T) Asp. (14) Esta dinámica sugiere que el hierro es transportado del citoplasma hacia el interior de los fagosomas, y con la competencia de Zinc se cataliza la unión con lisosomas, lo que propicia la formación de fagolisosomas y la liberación consiguiente de radicales inestables de tipo hidroxilo. A su vez Nrap1 es capaz de transportar Mn, que tiene la virtud de activar las metaloproteinasas que destruyen las metaloproteínas constitutivas del germen.

Comentario: El gen Nrap resistente es sumamente importante en etapas tempranas y principalmente en la primera fase de respuesta del huésped contra *Mycobacterium tuberculosis*; por lo tanto, una mutación o

delección del gen es propiciatoria de permisividad para la infección. Sin embargo, no es el único gen involucrado, y se han reportado como factores de susceptibilidad a genes codificadores de receptores de Interleucina 12 a nivel linfocitario y a receptores codificadores de interferón gamma a nivel de la membrana del macrófago, y un último gen que al estar mutado o delecionado propicia permisividad del huésped y falla en las funciones bactericidas y bacteriostáticas del macrófago es el que codifica a la proteína óxido nítrico sintetasa.

Bibliografía:

1. Dubos R, Dubos J. The white plague: Tuberculosis, man and Society. Boston; Little Brown, 1952.
2. Koch R. "Die aetiologie der tuberculose". Berliner Klin Wochen Sch. 1882; 19: 221-30.
3. Murray CS, Style K, Rovillon A. "Tuberculosis in developing countries: Burden intervention and cost". Bull IVATLD 1990; 65: 6-24.
4. Sorensen T, Nilsen G, Andersen PK. "Genetic and environmental influences on premature death in adult". N Engl J Med. 1988; 318: 723-32.
5. Haldane J. "Disease and evolution". La Ricerca Scientifica, 1949, 19 (Suppl): 68-76.
6. Motulsky AG. "Metabolic polymorphisms and the role of infectious diseases in human evolution". Human Biology 1960; 32: 28-62
7. Waksman SA. The conquest of Tuberculosis . Berkeley: University of California, 1964.
8. Skemene E, Gross P, Forget A, Kongshaun P, Charks CS, Taylor BA. "Genetic regulation of resistance to intracellular pathogens". Nature. 1984; 297: 506-509.
9. Brett S, Orell JM, Swanson BJ, Ivaniye J. "Influence of H2 genes on growth of *Mycobacterium tuberculosis* in the lung of chronically infected mice". Immunoly 1992; 76: 129-132.
10. Radzioch D, Hudson T, Boulel M, Barrer L, Urbance JW, Varesio L, Skemene E. "Genetic resistance-susceptibility to mycobacteria: phenotypic expression in bone marrow derived macrophage lines". J. Leukoc. Blood. 1991; 50: 263-272.
11. Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skemene E, Gross P. "Natural resistance to infection with intracellular parasites. Isolation of candidate for bcg". Cell. 1993; 73: 469-485.
12. Jenefer M, Blackwell SS, Tapastree, Goswa NI, Enavey M. "Understanding the multiple functions of Nramp 1". Microbes and infection. 2000; 2: 321-327.
13. Lang T, Prina E, Sibthorpe D, Blackwell JM. "Nramp 1 transfection transfers ity/lsh/bcg related pleiotropic effects on macrophage activation: Influence on antigen processing and presentation". Infect. Immun. 1997; 65: 380-386.
14. Bruce S, Zwilling DK, Wikoff L, Brown D, and Lafuse W. "Role of iron in Nramp1-mediate inhibition of Mycobacterial growth". Infection and immunity. 1999; 67: 1386-1392.