

Inmunogenética del asma. Participación de los genes HLA en la susceptibilidad al asma

Dr. Gerardo López Pérez,* M. en C. Francisco Juárez Nicolás,** Dra. Arsheli Rojas Garrido,*** QFB. Raquel García Alvarez****

RESUMEN

Hay múltiples regiones en los cromosomas con genes que contribuyen a la susceptibilidad para desarrollar asma y enfermedades alérgicas. Existen 35 a 75% factores genéticos responsables del asma. Hay una estrecha correlación entre la expresión de genes específicos y el incremento en la activación de elementos de la respuesta inmune dentro del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Estos genes se encuentran en el cromosoma 6 del humano. Se han identificado algunos genes que contribuyen a codificar proteínas de la respuesta alérgica, entre ellos, los localizados en los cromosomas 5q, 11q, 12q y 13q. Los alelos HLA-DRB1* 0101 y DPN1, contienen sobre todo péptidos del *Dermatophagoides pteronyssinus*. En la población latina se han identificado con gran frecuencia HLA-D2 en niños brasileños; tienen prueba cutánea y Rast positivos a *D. pteronyssinus*. Faltan más informes de nuestra población.

Palabras clave: Inmunogenética de asma, HLA, cromosomas, alelos, histocompatibilidad.

ABSTRACT

There are multiple regions in the chromosomes containing genes that contribute to the susceptibility for the development of asthma and allergic diseases. It is estimated that 35 to 75% of genetic factors are involved in the development of asthma. A strong correlation exists between the expression of specific genes and the increased activation of elements of the immune response found within the main histocompatibility complex (MHC). These genes are located in human chromosome 6. Some genes that contribute to codify proteins of the allergic response, located in chromosomes 5q, 11q, 12q and 13q have been identified. The alleles HLA-DRB1+ 0101 and DPN1, contain mostly peptides of *Dermatophagoides pteronyssinus*. A high incidence of HLA-DQ2 has been identified in Brazilian children with positive cutaneous test and RAST to *D. pteronyssinus*. More reports of our population are desirable.

Key words: Immunogenetic asthma, HLA, chromosomes, alleles, histocompatibility.

Las enfermedades atópicas son el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales poderosos, que juegan un papel fundamental como disparaadores de los síntomas en sujetos previamente sensibilizados.

La mayor evidencia de las bases genéticas para el desarrollo de atopía se basa en los estudios de gemelos con altos niveles de IgE que oscilan entre 50 y 80%, lo que da una alta probabilidad de heredarla.

Hay múltiples regiones de los cromosomas con genes que contribuyen a la susceptibilidad al asma y la alergia, que no sólo reflejan un riesgo para el desarrollo de la enfermedad, sino para la regulación de su expresión y gravedad.²

Debido a la asociación del asma con niveles elevados de IgE, muchos trabajos han enfocado su atención a los genes ubicados en el cromosoma 5. Este cromosoma contiene un grupo de genes que codifican para la producción de diversas citocinas involucradas en la regulación de la síntesis de IgE. En este cromosoma se encuentran también los genes que codifican para los receptores beta 2-adrenérgicos y los receptores de glucocorticoides

* Médico Alergólogo-Infectólogo adscrito al Servicio de Alergia

** Laboratorio de Histocompatibilidad

*** Alergóloga-Inmunóloga Clínica egresada del Instituto Nacional de Pediatría.

**** Laboratorio de Patología Experimental Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Gerardo López Pérez. Avenida Canal de Miramontes 2340 Col Avante CP 04460, México D.F. E-mail: api3@prodigy.net.mx

Recibido: septiembre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

Cuadro 1. Genes y cromosomas involucrados en asma

Cromosoma	Genes	Función
1p	Receptor de la Interleucina 12 (IL-12)	Inducción de IFN- α , que interacciona con la IL-12.
2q	CD28	Considerado como molécula accesoria en la regulación de los niveles de IgE
5q	Interleucinas 4 y 13	Componentes clave en la inducción de la síntesis de IgE.
6q	MHC (complejo principal de histocompatibilidad)	Se encuentran los genes HLA, HSP70 y TNF-alfa y TNF-beta importantes en la presentación de antígeno y regulación de la respuesta inflamatoria.

El asma es una enfermedad poligénica, es decir, su expresión depende de la participación de múltiples genes localizados en distintos cromosomas; depende además de factores ambientales. Por ello el asma es una enfermedad multifactorial.

El cuadro 1, señala algunos genes involucrados en la codificación de proteínas inflamatorias involucradas en el asma y su localización.

Se estima que participan entre 35 y 75% de los factores genéticos en el desarrollo del asma y de la atopía en base a estudios en gemelos monocigotos y dicigotos. En familias de asmáticos contribuyen con más del 87% ^{3,4}.

Existe una fuerte correlación entre la expresión de ciertos genes específicos y el aumento de susceptibilidad para desarrollar ciertas enfermedades reguladas por el sistema inmune, entre ellos, los ubicados en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC); sin embargo, los mecanismos precisos de las interacciones entre factores genéticos y ambientales son inciertos⁵.

La regulación genética de la respuesta inmune dirigida por los linfocitos T está mediada por la interacción de moléculas HLA, que existen en la célula presentadora de antígeno, y el receptor de las células T (TCR); está influida preferentemente por el alto nivel de polimorfismo que caracteriza a los genes HLA, sobre todo los de clase II.

Numerosos estudios demuestran que algunos alelos HLA pueden ser factores de riesgo, o por el contrario, de protección para la sensibilización a alergenos específicos

Para entender mejor la participación de este grupo de genes se revisará sucintamente su ubicación, estructura y función dentro de la respuesta inmune.

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El sistema inmune responde a diferentes agentes infecciosos y algunos tejidos neoplásicos, no sólo con un esquema, sino a través de un conjunto de eventos celulares y moleculares muy complejos, controlados en gran medida por un grupo de genes denominado complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés, major histocompatibility complex). Este grupo de genes se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 en el humano, en el cromosoma 17 en el ratón y en el cromosoma 20 en la rata. Este grupo de genes se identificó inicialmente por el efecto que tenían sobre el trasplante de piel y en tumores, y posteriormente en el control de la respuesta inmune.

Los genes del MHC también desempeñan un papel muy importante en la resistencia a infecciones y en la susceptibilidad a un gran número de enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, las primeras observaciones que indicaron que el control de la respuesta inmune estaba estrechamente relacionada con los genes del MHC, han servido de base para desarrollar numerosas y cuidadosas investigaciones que en las últimas dos décadas han permitido conocer los detalles más pequeños del reconocimiento celular en el sistema inmune a nivel molecular⁶.

Los genes del MHC desempeñan un papel central en la respuesta inmune frente a antígenos proteicos, ya que los linfocitos T específicos para un antígeno, no los reconocen en su forma libre ni en su forma soluble, sino que reconocen porciones de los antígenos proteicos (es decir, péptidos) unidos de forma no covalente a productos genéticos del MHC. En resumen, las moléculas del MHC proporcionan un sistema para presentar los péptidos antigenéricos a las

células T, lo que permite a éstas rastrear el organismo en búsqueda de péptidos derivados de proteínas extrañas.

Existen dos tipos de productos de los genes del MHC: las moléculas de clase I y las moléculas de clase II. Las moléculas del MHC tienen péptidos antigenicos a las células T para iniciar una respuesta inmune.

Los genes del MHC son muy polimórficos, es decir, existen numerosos alelos en una población que difieren en sus distintas capacidades para unirse y presentar a los diferentes determinantes antigenicos de las proteínas.

Los linfocitos T reconocen antígenos extraños solamente cuando están unidos a estas moléculas en la superficie de las células presentadoras de antígeno debido a que las moléculas del MHC están unidas a membranas celulares. De esta manera, las células T sólo interactúan con células que expresan antígenos asociados a MHC y no con antígenos solubles. Por lo tanto, el receptor de las células T se une al complejo péptido-molécula MHC¹.

Estructura y función

Los genes del MHC se ubican en el brazo corto del cromosoma 6, que es una región muy variable, quizás la más variable del genoma humano. Esta se divide a su vez en tres regiones denominadas sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) que contiene a los genes conocidos como HLA clase I, HLA clase II y una región no HLA denominada clase III, donde se incluyen los genes que codifican para las proteínas del sistema del complemento: C2, C4 y factor B; los genes de las proteínas de choque térmico HSP70; los genes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de necrosis tumoral beta (TNF- β).⁷

En la región de clase I del MHC se ubican los genes HLA-A, B y C que codifican una glicoproteína de 45 kilodaltones (cadena α), unida a una cadena no polimórfica conocida como β_2 -microglobulina, codificada por un gen ubicado en el cromosoma 15. La cadena alfa (α) consta de tres dominios $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ en donde los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ son los más externos, donde radica la mayor parte del polimorfismo de la molécula; el dominio $\alpha 3$ es no polimórfico y es la región transmembranal de la molécula.⁸

Los datos de la estructura tridimensional de las moléculas HLA de clase I se conocen a partir de 1987. La información sobre la estructura tridimensional de las moléculas de clase II es menos extensa, ya que los primeros datos sobre su estructura datan de 1993.

El análisis de estas estructuras se realizó por técnicas de cristalografía de rayos-X y se eligieron tres moléculas de esta región clase I para este estudio: las moléculas HLA-A2, HLA Aw68 y HLA-B27. Estas moléculas estaban unidas a una mezcla de péptidos heterólogos. Estos ensayos establecieron los principios generales que determinan la unión entre el péptido y el sitio de unión de éste en la molécula clase I.

Como parte de su función, las moléculas HLA clase I sólo pueden unir péptidos de 8 a 10 residuos de aminoácidos; sin embargo, tienen una considerable flexibilidad para extenderse y ampliar su capacidad de unir péptidos de secuencias un poco mayores.

Los genes ubicados en la región de clase II codifican los antígenos HLA-DP, DQ y DR que son un heterodímero constituido por una cadena α de aproximadamente 30 kda y una cadena β de aproximadamente 28 kda.

Los mecanismos por los cuales los péptidos antigenicos se unen a las moléculas clase II para ser presentados a las células T ocurre a través de uniones entre los hidrógenos derivados de los residuos de aminoácidos del péptido antigenico y los hidrógenos disponibles que se encuentran en el sitio de unión del péptido en la molécula HLA clase II⁸.

Las moléculas de clase I se expresan sobre la superficie de la mayoría de las células nucleadas, mientras que las moléculas clase II sólo se expresan sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA) como el macrófago, el linfocito B y la célula dendrítica interdigitante¹. Se ha encontrado una gran cantidad de alelos en los genes de las moléculas HLA de clase I y de clase II⁹.

Su función principal es presentar péptidos propios o extraños procesados de manera previa y a través de diferentes compartimentos intracelulares, unidos a la parte más extracelular de estas moléculas por un mecanismo complejo en el que participan otras moléculas llamadas "chaperonas"; finalmente son exportados al exterior de la membrana celular y se presentan a los linfocitos T correspondientes. Las moléculas HLA de clase I presentan péptidos de origen

endógeno (virus, péptidos propios) a los linfocitos T CD8+¹⁰; las moléculas HLA de clase II presentan péptidos derivados de proteínas de origen exógeno (bacterias, parásitos, pólenes, etc.) por una ruta diferente a los presentados por la clase I con la ayuda de otro tipo de moléculas chaperonas a los linfocitos T CD4+; de esta forma se inician los procesos de una respuesta inmune adecuada en contra del antígeno que la originó¹¹.

La función de las moléculas HLA en la respuesta inmune está influída por el polimorfismo genético que existe en este complejo. El polimorfismo es la presencia de un gran número de variantes genéticas distribuidas de diferente manera en cada población, grupo étnico o racial, y estas variantes son la respuesta a las presiones ambientales a las que están expuestas las diferentes poblaciones y a su situación geográfica a través de la evolución. Esto permite contar con un gran número de moléculas HLA que aumentan el repertorio para la presentación de antígeno, lo que permite presentar una gran cantidad de péptidos antigenicos derivados de la extensa cantidad de patógenos que existen en el ambiente. Si el polimorfismo fuera limitado, daría lugar a que poblaciones enteras fueran susceptibles a elementos infecciosos y que sufrieran ligeros cambios en su composición antigenica, para los cuales los individuos serían incapaces de responder. Sin embargo, en algunas ocasiones estos procesos sufren algunas alteraciones, lo que origina problemas patológicos que desencadenan la autoinmunidad⁶.

HLA y asma

El asma es una de las enfermedades más importantes de la patología alérgica. Afecta a 155 millones de individuos en el mundo. El costo de su tratamiento es muy alto. En los EE.UU., asciende a unos US \$6 billones de dólares por año, de los cuales más de la mitad se emplea en cuidados hospitalarios¹².

Existen avances en los estudios genéticos para identificar y evaluar la participación de algunos genes en diversas enfermedades de etiología heterogénea y compleja. El asma no es la excepción; en ella se han estudiado diferentes regiones cromosómicas a fin de encontrar genes que puedan contribuir a la susceptibilidad y desarrollo del asma.

Los estudios con varios miembros de una familia que padece la misma afección (agregación familiar), y los estudios en gemelos, son los pasos iniciales para determinar si hay alguna característica o rasgo del asma que pueda ser medida a través del componente genético. En el asma se ha descrito una predisposición familiar significativa: 25% de la descendencia de pacientes con asma desarrolla la enfermedad, y fenotipos asociados como la hiperreactividad bronquial y niveles séricos elevados de IgE¹³.

Hasta el momento existe evidencia de la participación de múltiples regiones cromosómicas en el desarrollo del asma; algunas de ellas incluyen los cromosomas 5q, 11q, 12q y 13q. En esta revisión se hablará de la participación de los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), principalmente de los genes HLA de clase II, de pacientes en quienes se ha hallado mayor participación de la susceptibilidad en el desarrollo del asma y de algunas enfermedades alérgicas¹³.

Recordemos que la regulación genética de respuesta celular (células T) se debe a la interacción entre la molécula HLA, el péptido antigenico y el receptor del linfocito T (TCR); además, esta interacción está influída de manera importante por el extenso polimorfismo de los genes HLA, principalmente los de clase II¹⁴. Por lo tanto, las moléculas HLA representan la unión entre los alergenos del ambiente y el sistema inmune del individuo. Esta interacción comienza por la captura del alergeno a través de la célula presentadora de antígeno, procesada y presentada por las moléculas HLA clase II hacia los linfocitos T cooperadores alergeno específicos. La activación de los linfocitos T cooperadores inducen la producción de inmunoglobulinas específicas de alergeno del tipo IgE, principalmente por parte de las células B¹⁵.

Existe gran controversia en las investigaciones para tratar de encontrar la participación de algún gen HLA en la susceptibilidad o protección al desarrollo de asma y con una elevada producción de IgE. Algunos investigadores encuentran una fuerte asociación con cierto marcador HLA; otros, una asociación muy débil y otros más, ninguna. Estos estudios se han realizado en diferentes poblaciones con diferentes alergenos. En este aspecto se debe considerar que la frecuencia y la distribución de genes del MHC son diferentes para

cada población y para cada grupo étnico; estos grupos a su vez están expuestos a diferentes alergenos, dependiendo de su ubicación geográfica. Por estas razones, de existir asociaciones, pueden ser diferentes según la población y el alergeno al que está expuesta. Además, se ha informado que la asociación depende de la pureza del alergeno, de su peso molecular, de la cantidad de epítopes expresados, de la exposición a una mezcla de alergenos o a uno solo y purificado.

Algunos estudios referentes al asma, a la alergia y su diferente grado de asociación con los genes HLA
Es interesante que en algunos alelos HLA-DRB1*0101, DPB1*0401, DPB1*0501 se han encontrado de manera restringida o preferente péptidos de *Dermatophagoides pteronyssinus* del grupo I (Der p 1). En la población china se halló la asociación entre el antígeno HLA-DQw2 y reactividad al ácaro en niños asmáticos¹⁶.

Hay individuos con los alelos HLA-DRB1*01 que pueden desarrollar sensibilización a alergenos o a proteínas derivadas de las cucarachas y con cierto grado de severidad, del asma, sobre todo con el alelo DRB1*0102 en población afroamericana (RR= 16.4). El alelo DRB1*0101 se ha hallado en una colonia de Hutterites (población cuyo origen data de los años 1500 perteneciente a los alpes Tiroleños y que se ha mantenido aislado genéticamente de otras grupos étnicos por más de 200 años) y en individuos del sur de Dakota, EE.UU.¹⁴.

En pacientes caucásicos con aspergilosis broncopulmonar alérgica se encontró mayor frecuencia de los genes HLA-DR7 y el DR4¹⁸; se halló asociación con el gen HLA-DR2 (alelos DRB1*1503 Y DRB1*1501) y el gen HLA-DR5 (alelo DRB1*1104)¹⁹. Estos genes de la región HLA clase II no sólo participan en la susceptibilidad al desarrollo de asma, sino también en el desarrollo de atopia. Así lo mostró un estudio en población caucásica con alergia a algunos alimentos como las proteínas de manzana y a algunos pólenes del abedul; en estos pacientes se halló alta frecuencia de los genes HLA-DR4 y DR7 comparados con un grupo control.²⁰

Hay pocos estudios sobre este tema en la población latina. En algunos informes se señala una elevada frecuencia del gen HLA-DQ2 en niños brasileños

asmáticos con prueba cutánea y RAST positivos a *Dermatophagoides pteronyssinus* (60% en pacientes vs 34% en controles RR=2.8)¹⁵.

También se ha identificado una asociación entre el haplotipo HLA-DRB1*1101, DQA1*0501, DQB1*0301 y el asma atópica, que confiere susceptibilidad para desarrollar asma con hipersensibilidad a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, con riesgo relativo de 8.2²¹.

En Murcia, España no se encontró ninguna asociación entre algún alelo HLA y el desarrollo de asma²².

No se han publicado estudios en niños mexicanos que demuestren la relación de alguno de los genes del sistema HLA y el asma o la atopia con algún alergeno en particular, teniendo en cuenta que estas dos entidades tienen alta prevalencia en nuestra población; además, hay múltiples alergenos a los cuales son sensibles muchos de estos pacientes. Por esta razón sería de gran interés buscar inicialmente las frecuencias genéticas de estos marcadores del sistema HLA y posteriormente establecer si existen asociaciones con la entidad patológica correspondiente (asma o atopia) e identificar la población con alto riesgo de ser susceptible para planear nuevas estrategias de intervención en su manejo y su control.

REFERENCIAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 4th. Ed. Saunders. 2000;pp63-78.
2. Madden DR, Gorgia JC, Strominger JL, Wiley DC. Nature 1987;353:321-5.
3. Howard TD, Wiesch DG, Koppelman GH, Postma DS, Meyers DA, Bleeker ER. Genetics of allergy and bronchial hyperresponsiveness. Clinical Experimental Allergy 1999;29(Suppl 2):86-9.
4. Holloway W, Beghé B, Holgate T. The genetic basis of atopic asthma. Clinical Experimental Allergy 1999;29:1023-32.
5. Fu-Dong Shi, Ljunggren HG, Sarvetnick N. Innate immunity and autoimmunity from self-protection to self-destruction. Trends in Immunology 2001;22:87-91
6. Fundamental Immunology. William E. Paul, Fourth Edition. Lippincott William & William. 1998;ppChapter 8
7. Rhodes DA, Trowsdale J. Genetics and molecular genetics of the MHC. Reviews in Immunogenetics 1999;1:21-31
8. Jones EY. MHC class I and class II structures. Current Opinion in Immunology 1997;9:75-9.
9. Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, Bodmer JL, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Hansen JA, Marsh B, Mayr WR, Parham P, Petersdorf E W, Sasazuki T, Schreuder GMTh, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki P. Nomenclature for

- factors of the HLA system, 1998. *Tissue Antigens* 1999;43:407-46.
10. Monaco JJ. A molecular model of MHC class I restricted antigen processing. *Immunology Today* 1992;5:173-8
 11. Neefjes JJ, Ploegh Hiddle L. Intracellular transport of MHC class II molecules. *Immunology Today* 1992;5:179-84
 12. Smith DH. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:787-93.
 13. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:895-901.
 14. Howell WM, Standring P, Warner JA, Warner JO. HLA class II HLA-DR B cell surface expression and allergen specific IgE production in atopic and non-atopic members of asthmatic family pedigrees. *Clinical Experimental Allergy* 1999; 29(Suppl4):35-8.
 15. Gerbase De Lima M, Gallo CA, Daher S, Solé D, Naspritz C. HLA antigens in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:150-2.
 16. Hsia KH, Shien CC, Hsieh RP, Liu WJ. Association of HLA-DQw2 with Chinese childhood asthma. *Tissue Antigens* 1991;38:181-2.
 17. Donfack J, Tsalenko A, Hoki D, Sway J, Lester L.A, Ober C. HLA-DRB1*01 alleles are associated with sensitization to cockroach allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;150:960-6
 18. Aron Y, Bienvenu T, Hubert D, Dusser D, Dall'Ava J, Polla B. HLA-DR polymorphism in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:891-2.
 19. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson P, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, Slavin RG, Bellone CJ. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:723-9.
 20. Sénéchal H, Geny S, Desvaux FX, Busson M, Mayer C, Aron Y, Oster J.P, Bessot J.C, Peltre G, Pauli G, Swierczewski E. 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.
 21. Lara-Marquez ML, Yunis JJ, Layrisse Z, Ortega F, Carballo-Gil E, Montagnani S, Makhatadze NJ, Pocino M, Granja C, Yunis E. Immunogenetics of atopic asthma: association of DRB1*110 DQA1*0501 DQB1*0301 haplotype with Dermatophagoïdes spp.-sensitive asthma in a sample of Venezuelan population. *Clinical Experimental Allergy* 1999;29:60-71.
 22. Sánchez-Guerrero TA, Herrero MA, Pagán J, Minguela A, Marín L, Moya-Quiles MR, Sanchis MJ, Alvarez-López MR. Analysis of phenotypic distribution of HLA class I and class II in atopic and non-atopic asthma patients. *European Journal of Immunogenetics* 2000;27:81-85.