

Asma: mecanismos inmunológicos implicados y polimorfismos relacionados con la predisposición a la patología. (Asma: SNP relacionados)

Rocío Meza Velázquez,* Manuel Gerardo Rosales González,*
 Alma Geovanna Saucedo Aparicio**

RESUMEN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica que afecta a personas de todas las edades pero que tiene origen en la infancia. Aunque algunos estudios han identificado varios genes de susceptibilidad a asma, pocos han estudiado asociaciones con inmunofenotipos en la infancia, los cuales podrían ser considerados como marcadores tempranos de asma. Este artículo pretende revisar de manera resumida aspectos importantes de los avances en las investigaciones en la fisiopatología, y su relación con polimorfismos encontrados en los genes de las enzimas relacionadas con el metabolismo de la histamina, como la histidina descarboxilasa, histamina-N-metiltransferasa y diaminooxidasa (HDC, HNMT y DAO), y con otros relacionados con la regulación inmunitaria y que determinen una predisposición a asma en pacientes pediátricos. Las investigaciones futuras sobre éstos y otros polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), podrán ayudar para identificar nuevos marcadores y blancos terapéuticos en fenotipos particulares de asma u otras enfermedades alérgicas.

Palabras clave: Factores genéticos, inmunopatogénesis, histamina, polimorfismo, enzimas (HNMT y ABP1).

ABSTRACT

Asthma is a chronic respiratory disease that often originates in early childhood. Although candidate gene studies have identified many potential asthma susceptibility genes in adult populations, few have studied associations with immune phenotypes in the childhood, that might be early clinical markers of asthma. The aim of this review is understand current discoveries at the molecular level, emphasizing research of associated polymorphisms in genes of histamine metabolizing enzymes such as histidine decarboxilase, histamine N-methyl-transferase and diamine oxidase (HDC, HNMT and DAO), and others polymorphisms of genes related with immune regulation determining predisposition to asthma in pediatric patients. Future research on this and other single nucleotide polymorphisms (SNPs) can help to identify new markers and therapeutic targets in particular phenotypes in this pathology.

Key words: Genetic factors, immunopathogenesis, histamine, polymorphism, enzymes (HNMT and ABP1).

* Profesor-Investigador de tiempo completo. Departamento de Investigación de Facultad de Medicina de Gómez Palacio, Durango.
 ** Médico Interno de Pregrado II. Hospital General de Gómez Palacio, Durango.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica altamente prevalente. Se caracteriza por síntomas variables y recurrentes, incluyendo obstrucción reversible de la vía aérea, broncoespasmo e inflamación crónica. El diagnóstico clínico se realiza por la presencia de sibilancias, disnea y tos. Es una enfermedad multifactorial con componentes genéticos, ambientales, alérgicos, infecciosos, nutricionales y emocionales. Recientes estudios genéticos sugieren la participación de varios genes con efectos leves o moderados sobre la fisiopatología del asma.¹

El asma puede manifestarse con diferentes fenotipos definidos por criterios clínicos, fisiológicos y fisiopatológicos. El fenotipo más común en niños es el asma alérgica asociada a la presencia de IgE específica contra algún alérgeno ambiental.²

El asma no alérgica puede ser desencadenada por inhalación de agentes químicos como tabaco o limpia-dores caseros, por ingesta de aspirina, conservadores de alimentos, estrés, aire frío e incluso por ejercicio o por infecciones.

En todos los casos, la participación de histamina parece ser fundamental, por lo que una producción, degradación o acción alterada de este mediador podría ser fundamental en el desarrollo de asma. Se ha descrito que las variaciones genéticas (polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs, por *single nucleotide polymorphisms*) en las enzimas y receptores que participan en la síntesis, acción y degradación de histamina pueden influir en la presencia, severidad y comorbilidad del asma con otras enfermedades alérgicas como la dermatitis y la rinitis.³

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción de la vía aérea puede deberse a uno o varios de los siguientes componentes:

- 1) Contracción del músculo liso, también denominado broncoespasmo.
- 2) Aumento de secreción mucosa, que suele ser muy adherente y en casos de asma grave puede ocasionar taponamiento de la vía aérea.
- 3) Engrosamiento de la pared traqueo-bronquial por inflamación y/o remodelación.

En términos patológicos, existe una remodelación de la vía respiratoria con cambios estructurales que alteran su función, como hiperplasia epitelial de las células caliciformes, depósito de colágeno sub-epitelial e hipertrofia del músculo liso y neovascularización. Estudios recientes han demostrado diferencias en el epitelio bronquial en modelos tanto animales como humanos con asma. Existen otros dos factores que también favorecen el cie-

rre de las vías aéreas en el asma: las alteraciones del surfactante producidas por el proceso inflamatorio y la disminución de la presión transpulmonar, también llamada presión de retracción elástica.^{4,5}

El asma alérgica generalmente se caracteriza por la existencia de hiperreactividad bronquial, inflamación broncopulmonar, aumento de la concentración sérica de IgE e hipersecreción mucosa. Además, los modelos crónicos presentan cambios estructurales de las vías respiratorias. En el asma no alérgica no hay niveles elevados de IgE pero los procesos inflamatorios conducen también a un incremento en la liberación de histamina.

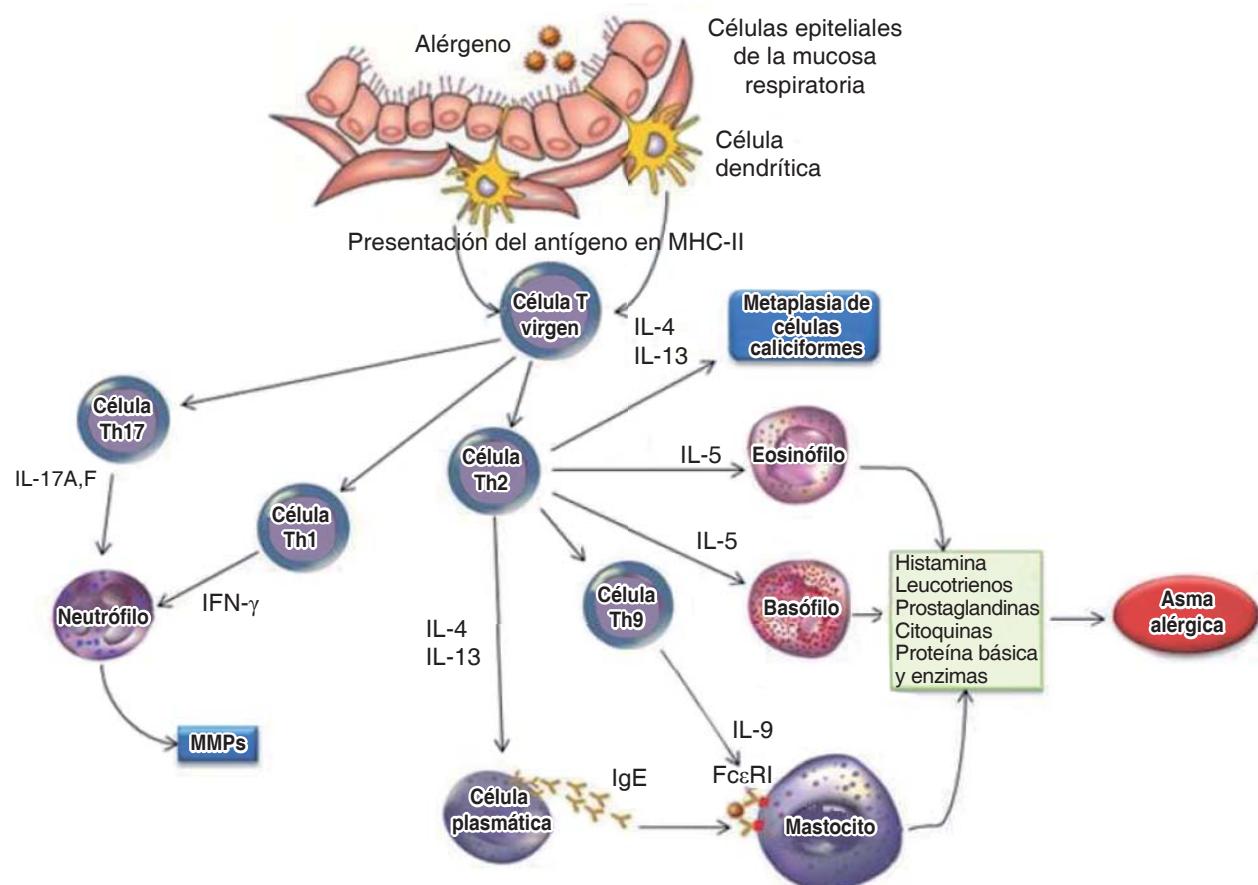
CÉLULAS IMPLICADAS EN MECANISMO INMUNOLÓGICO

El asma es causada principalmente por una respuesta inmune inapropiada conducida por linfocitos Th2 (LTh2) hacia抗ígenos o alérgenos del medio ambiente. La inflamación generalmente es de predominio eosinofílico, aunque también participan células T, neutrófilos, células cebadas, etc. En casos de asma casi fatal, de inicio súbito, la infiltración suele ser de predominio neutrófilico.⁵ En pacientes con asma alérgica, la inhalación de un aeroalergeno conduce la unión cruzada del alérgeno con la IgE ligada a Fc ϵ RI en la membrana del mastocito, induciendo la liberación rápida de mediadores como: histamina, leucotrienos, proteasas y prostaglandinas que pueden detectarse aumentados en el lavado broncoalveolar de estos pacientes retados con alérgenos que les inducen vasodilatación, contracción del músculo liso y secreción de moco. Además, conducen a una respuesta de fase tardía caracterizada por infiltración celular inflamatoria como: eosinófilos, LTCD4+, neutrófilos, mastocitos y basófilos, asociada con edema de la pared bronquial y un incremento no específico de la hiperreactividad de la vía aérea.⁶

Los linfocitos T colaboradores (LThCD4+) y sus productos de secreción tienen un papel central en la orquestación de la respuesta inflamatoria única en la vía respiratoria de asmáticos; los LTh2 específicos de抗ígeno generan esta respuesta mediante la secreción de citoquinas como IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9. Se ha demostrado que la IL-13 tiene un papel clave en la producción y liberación de histamina, en la AHR, hipersecreción de moco, fibrosis subepitelial e infiltrado eosinofílico (*Figura 1*).⁶

FACTORES GENÉTICOS Y PAPEL DE LA HISTAMINA EN EL ASMA

La enfermedad suele tener origen en la infancia, por lo que se ha sugerido que están implicados factores genéticos y medioambientales que contribuyen a su inicio y evolución. Entre los factores genéticos han sido identificados al menos 64 genes mayores y menores de



Tomada de: Pazmiño FA. Inmunología del asma alérgica

Figura 1. Representación esquemática de la cascada inflamatoria ante la reacción a un alérgeno en el asma.

susceptibilidad como alelos HLA específicos, polimorfismos del receptor Fc ϵ RI- β , IL-4, CD14 y de otros loci.¹ La importancia de la variación genética de los genes relacionados con la histamina ha sido discutida en recientes revisiones de la farmacogenómica de la histamina, donde los autores resumen los estudios de asociación de los genes relacionados con la vía de la histamina y su participación en diversas enfermedades, incluyendo las enfermedades alérgicas como el asma.⁷⁻⁹

La histamina es una amina que se produce a partir de la L-histidina. Ejerce diversas funciones, tales como la activación de procesos celulares mediante la unión con sus receptores (H1, H2, H3 y H4), los cuales a su vez controlan distintas funciones de acuerdo con su localización. A nivel de vías áreas y mucosas funciona como mediador en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Como parte de la respuesta alérgica a un antígeno se generan anticuerpos IgE, que se unen a la superficie de las células cebadas y los basófilos a través de receptores Fc de gran afinidad IgE específicos. Esto a su vez produce la secreción de citoquinas pro-inflamato-

rias como IL-1, IL-6 e IL-13, provocando degranulación (con contenido de histamina) de algunas células como los mastocitos, basófilos, células endoteliales y tejidos tisulares, siendo las células diana las del músculo liso de bronquios, produciendo bronco-constricción.⁵ En los leucocitos (neutrófilos, macrófagos y linfocitos) induce quimiotaxis, lo cual a su vez logra producir una mayor cantidad de liberación de histamina y proceso inflamatorio si no existe un mecanismo regulador eficiente.¹⁰ También actúa sobre las células endoteliales de vasos sanguíneos, provocando vasodilatación y aumento de permeabilidad con una llegada de mayor flujo de sangre a la zona y edema.¹¹ Se ha demostrado que, durante o inmediatamente después del consumo de alimentos ricos en histamina o alcohol, puede producirse rinorrea u obstrucción nasal en pacientes con intolerancia histamínica produciendo en casos extremos severos ataques de asma.⁷

La histamina es degradada por dos enzimas: la histamina N-metiltransferasa (HNMT, EC. 2.1.1.8) y la diaminoxidasa (DAO) o proteína unida a amilorida 1 (ABP1, EC 1.4.3.6). La HNMT está involucrada en la degradación de

la histamina intracelular¹² y la DAO es secretada y juega un papel en la degradación de la histamina extracelular.¹³

POLIMORFISMOS Y SU CORRELACIÓN CON LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Los genes que codifican para HNMT y DAO son polimórficos. El gen de la HNMT está localizado en el cromosoma 2q22.1, tiene ocho SNPs, pero sólo uno es no sinónimo, el cual está localizado en el exón 4 y causa una sustitución de Thr105Ile.¹⁴ Este gen está relacionado con la disminución de la actividad de la enzima.¹⁵ Tres SNPs no sinónimos han sido mapeados para el gen de DAO, localizado en el cromosoma 7q34-36. Este SNP ha mostrado que altera la forma de la proteína sustituyendo un aminoácido His645Asp y disminuyendo su actividad.¹⁶

Estos SNPs se han investigado en algunas patologías que implican la participación de histamina en enfermedades alérgicas. Una asociación positiva de asma con el polimorfismo para HNMT, C314T, fue reportada inicialmente;¹⁷ sin embargo, posteriores estudios no han podido replicar esta asociación.^{18,19} Por otro lado, no se ha encontrado asociación entre este SNP y otras patologías relacionadas con histamina, como colitis ulcerativa (CU)²⁰ o úlcera gástrica.²¹ Sin embargo, en otras poblaciones, recientemente se ha reportado una asociación

positiva de este polimorfismo con asma.^{8,22} Por otro lado, el polimorfismo para DAO, C2029G no ha sido asociado con un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con histamina, pero sí con la severidad de los síntomas en CU²⁰ y con manifestaciones clínicas de asma y rinitis.²³

En un estudio reciente se analizaron, mediante PCR, los genotipos de HNMT y ABP1 en pacientes pediátricos, y se demostró que la variación de los SNP para HNMT y DAO contribuía a la predisposición de patologías alérgicas. Se reportó una asociación significativa del polimorfismo C314T para HNMT con el asma, rinitis y dermatitis atópica, encontrando que los genotipos CT (siendo T el alelo mutado) y TT, resultaron ser significativamente más frecuentes entre los niños alérgicos en comparación con sus homólogos de control (*Cuadro I*).⁹

Los resultados de estos estudios concuerdan con los de nuestro grupo, los cuales muestran que tanto el alelo T de la HNMT como el alelo G de la DAO son un factor de riesgo para enfermedad alérgica. Estos dos SNP se potencian, pues el análisis de haplotipos mostró que la presencia de ambos alelos mutados (T para HNMT y G para DAO) es un fuerte factor de riesgo de enfermedad alérgica en niños. Los niños con este haplotipo mostraron mayor severidad de la rinitis y una mayor cantidad de patologías alérgicas (incluyendo asma), a pesar de que la IgE fue menor en estos niños.²⁴

Cuadro I. Distribución de genotipos con SNP en HNMT -105 Thr → Ile (-314 C a T) y alelos Thr e Ile (C y T) en 100 pacientes con la patología y 94 control.

| | Thr/Thr (CC) | Thr/Ile (CT) | Ile/Ile (TT) | Thr/Ile (CT) + Ile/Ile (TT) |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------|
| Sólo asma (100) | 58 (58%) | 35 (35%) | 7 (7%) | 42 (42%) |
| Control (94) | 77 (81.9%)* | 15 (16%) | 2 (2.1%) | 17 (18.1%) |
| OR | 0.3 | 2.1933 | 3.4 | 2.7 |
| (95% CI) | (0.16-0.58) | (1.42-5.6) | (0.7-17.1) | (1.45-5.36) |
| P | 0.0005* | 0.004* | 0.1 | 0.002* |
| Asma y AR (72) | 40 (55.5%) | 27 (37.5%) | 5 (6.9%) | 32 (44.4%) |
| Control (94) | 77 (81.9%)* | 15 (16%) | 2 (2.1%) | 17 (18.1%) |
| OR | 0.27 | 3.16 | 3.4 | 3.6 |
| (95% CI) | (0.13-0.55) | (1.52-6.55) | (0.6-18.05) | (1.7-7.3) |
| P | 0.0004 | 0.002 | 0.24 | 0.0004 |
| Asma y AD (32) | 21 (65.6%) | 10 (31.3%) | 1 (3.1%) | 11 (34.4%) |
| Control (94) | 77 (81.9%)* | 15 (16%) | 2 (2.1%) | 17 (18.1%) |
| OR | 0.4 | 2.3 | 1.4 | 2.2 |
| (95% CI) | (0.17-1.03) | (0.94-6.06) | (0.12-16.9) | (0.9-5.5) |
| P | 0.09 | 0.07 | 1 | 0.08 |
| AF | 31 (40.8%) | 29 (38.1%) | 16 (22.4%) | 45 (59.2%) |
| Control (94) | 77 (81.9%)* | 15 (16%) | 2 (2.1%) | 17 (18.1%) |
| OR | 0.15 | 2.8 | 12.2 | 6.5 |
| (95% CI) | (0.07-0.3) | (1.3-5.8) | (2.7-55.3) | (3.2-13.1) |
| P | 0.0001 | 0.004 | 0.0001 | 0.0001 |

P es significativa si < 0.05, AR = Rinitis alérgica, AD = Dermatitis atópica, AF = Antecedentes heredofamiliares.

Modificado de: Khalifa et al. Histamine metabolizing enzyme polymorphisms.

Por otro lado, el gen de la histidina descarboxilasa (HDC, E.C. 4.1.1.22), la enzima que sintetiza a la histamina, está localizado en el cromosoma 15q21-q22 y se han descrito 3 SNPs. El polimorfismo Glu644Asp recientemente fue asociado con un mayor riesgo de asma y rinitis.²⁵

Las acciones de histamina están mediadas por cuatro diferentes receptores H1, H2, H3 y H4, los cuales son proteínas de membrana que se expresan en mastocitos, eosinófilos, basófilos, células dendríticas, linfocitos T y *natural killers*, y están acoplados a proteínas G. De todos ellos, el receptor H4 parece estar asociado a diferentes enfermedades inflamatorias, entre ellas asma, prurito y algunas enfermedades autoinmunes.²⁶ Algunos ligandos nuevos del receptor H4 han mostrado ser eficientes amortiguando la inflamación de la vía aérea y reduciendo los síntomas de asma.²⁷ Recientemente fueron estudiados 21 SNPs para el receptor H4 y tres de ellos fueron asociados con asma relacionada a infección, pero no con otros fenotipos de asma.²

Otros estudios han abordado también las variaciones genéticas en otras vías inmunorreguladoras. Así, Hoffjan y colaboradores realizaron un estudio de 61 SNPs en 35 genes, entre ellos el del alelo 237Gly de la cadena β del receptor de IgE de alta afinidad (FCER1B) y un SNP silente de la óxido nítrico sintetasa (NOS)2, los cuales fueron asociados a una reducción de IL-13. Adicionalmente el alelo IL13 110Gln mostró una asociación con niveles de IgE elevada, mientras que el alelo 117Thr del factor estimulante de colonias 2 (CSF2) mostró una asociación con un incremento en la respuesta IL-5. El alelo -509T del factor de crecimiento transformante TGF- β 1 se asoció con sibilancias ligadas al virus sincicial respiratorio.²⁸ Estos datos sugieren que las variaciones en los genes relacionados con la regulación inmunitaria están asociadas con algunos fenotipos clínicos del asma en los niños.

Podemos concluir que, dependiendo de la presencia de ciertos SNPs, ciertos fenotipos de asma (como asma alérgica, o asma asociado a infecciones) podrían ser más prevalentes en los individuos portadores de tales SNPs. Por otro lado, la co-presencia de ciertos SNPs podría elevar significativamente el riesgo de asma o de enfermedad alérgica. Por ejemplo, un déficit en la degradación de histamina como consecuencia de la presencia de los SNPs de riesgo para un déficit de actividad de la HNMT y de la DAO, aunado a los SNPs de riesgo en la FCER1B, y en la IL-13, o en el HRH4, podrían elevar grandemente la probabilidad de que un paciente padeciera un asma de más difícil control.

BIBLIOGRAFÍA

- Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 10-30.
- Simon T, Semsei AF, Ungvári I, Hadadi E, Virág V, Nagy A et al. Asthma endophenotypes and polymorphisms in the histamine receptor HRH4 gene. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 159 (2): 109-120.
- Raje N, Vylhildal CA, Dai H, Jones BL. Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma—a pilot study. *J Asthma.* 2015; 52 (4): 353-362.
- Pazmiño FA, Navarrete-Jiménez ML. Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica. *Rev Fac Med.* 2014; 62: 265-277.
- Becerra MH. Vargas fisiopatología del asma. *Neumología y Cirugía de Tórax.* 2009; 68 (S2): S111-S115.
- Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2010; 29: 71-109.
- Maintz Natalija Novak. *Histamina e intolerancia histamínica. The American Journal of Clinical Nutrition.* 2007; 85: 1185-1196.
- Szczepankiewicz A, Bręborowicz A, Sobkowiak P, Popiel A. Polymorphisms of two histamine-metabolizing enzymes genes and childhood allergic a case control study. *Clin Mol Allergy.* 2010; 8: 14.
- Khalifa DS, Ahmed EO, Abdel-Hade DM. Association of polymorphisms of two histamine-metabolizing enzymes with allergic asthma in Egyptian children. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 13 (2): 49-55.
- Jönsson F, Daëron M. Mast cells and company. *Front Immunol.* 2012; 3: 16.
- Ohtsu H. Progress in allergy signal research on mast cells: the role of histamine in immunological and cardiovascular disease and the transporting system of histamine in the cell. *J Pharmacol Sci.* 2008; 106 (3): 347-353.
- Preuss CV, Wood TC, Szumlanski CL, Raftogianis RB, Otterness DM, Girard B et al. Human histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: common genetic polymorphisms that alter activity. *Mol Pharmacol.* 1998; 53 (4): 708-717.
- Elmore BO, Bollinger JA, Dooley DM. Human kidney diamine oxidase: heterologous expression, purification, and characterization. *J Biol Inorg Chem.* 2002; 7: 565-579.
- Wang L, Thomae B, Eckloff B, Wieben E, Weinshilboum R. Human histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: gene resequencing, promoter characterization, and functional studies of a common 5'-flanking region single nucleotide polymorphism (SNP). *Biochem Pharmacol.* 2002; 64 (4): 699-710.
- Chen GL, Wang H, Wang W, Xu ZH, Zhou G, He F et al. Histamine N-methyltransferase gene polymorphisms in Chinese and their relationship with enzyme activity in erythrocytes. *Pharmacogenetics.* 2003; 13 (7): 389-397.
- García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Blanca M, Agúndez JA. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2009; 10 (5): 867-883.
- Yan L, Galinsky RE, Bernstein JA, Liggett SB, Weinshilboum RM. Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma. *Pharmacogenetics.* 2000; 10 (3): 261-266.
- Deindl P, Peri-Jerkan S, Deichmann K, Niggemann B, Lau S, Sommerfeld C et al. No association of histamine- N-methyltransferase polymorphism with asthma or bronchial hyperresponsiveness in two German pediatric populations. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16 (1): 40-42.
- Sharma S, Mann D, Singh TP, Ghosh B. Lack of association of histamine-N-methyltransferase (HNMT) polymorphisms with asthma in the Indian population. *J Human Genet.* 2005; 50 (12): 611-617.

20. Garcia-Martin E, Mendoza JL, Martinez C, Taxonera C, Urcelay E, Ladero JM et al. Severity of ulcerative colitis is associated with a polymorphism at diamine oxidase gene but not at histamine N-methyltransferase gene. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (4): 615-620.
21. Chen GL, Zhu B, Nie WP, Xu ZH, Tan ZR, Zhou G et al. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of histamine N-methyltransferase in patients with gastric ulcer. *Inflamm Res.* 2004; 53 (9): 484-488.
22. Raje N, Vyhlidal CA, Dai H, Jones BL. Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma--a pilot study. *J Asthma.* 2015; 52 (4): 353-362.
23. García-Martín E, García-Menaya J, Sánchez B, Martínez C, Rosendo R, Agúndez JA. Polymorphisms of histamine-metabolizing enzymes and clinical manifestations of asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1175-1182.
24. Meza-Velázquez R, López-Marquez F, Espinosa-Padilla S, Rivera-Guillen M, Gutierrez-Díaz N, Pérez-Armendáriz L et al. Association between two polymorphisms of histamine-metabolizing enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children. *Allergologia et Immunopathologia.* 2016; 2 (23): 43-47. In press
25. Gervasini G, Agúndez JA, García-Menaya J, Martínez C, Cordobés C, Ayuso P, García-Martín E. Variability of the L-Histidine decarboxylase gene in allergic rhinitis. *Allergy.* 2010; 65 (12): 1576-1584.
26. Zhang M, Thurmond RL, Dunford PJ. The histamine H(4) receptor: a novel modulator of inflammatory and immune disorders. *Pharmacol Ther.* 2007; 113 (3): 594-606.
27. Neumann D, Beermann S, Seifert R. Does the histamine H4 receptor have a pro- or anti-inflammatory role in murine bronchial asthma? *Pharmacology.* 2010; 85 (4): 217-223.
28. Hoffjan S, Ostrovnaia I, Nicolae D, Newman DL, Nicolae R, Gangnon R et al. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy. *J Allergy Clinical Immunol.* 2004; 113 (3): 511-518.

Dirección para correspondencia:
Alma Geovanna Saucedo Aparicio
Facultad de Medicina de la Universidad Juárez
del Estado de Durango, Gómez Palacio, Durango.
Tel: 044 871-2115839/871 7-172839
E-mail: doc_geezerbutler@hotmail.com