

## Factores de riesgo genético en dermatitis atópica: *Tecnología de punta*

Genetic risk factor in atopic dermatitis: "State of the art"

JULIO CÉSAR SALAS-ALANÍS,\* HÉCTOR EDUARDO LÓPEZ-LOZANO,\*\* JA McGRATH\*

\* St. John's Institute of Dermatology, King's College London, University of London, UK

\*\* Escuela de Medicina, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

### RESUMEN

DETERMINAR LOS FACTORES GENÉTICOS PRECISOS QUE DESENCADENAN ENFERMEDADES COMPLEJAS ES UN GRAN RETO. ENCONTRAR GENES SUSCEPTIBLES IMPLICA TRAZAR UN MAPA DETALLADO DE ESTUDIOS POBLACIONALES CON ANÁLISIS DE GRANDES NÚMEROS DE INDIVIDUOS AFECTADOS Y SANOS. HASTA LA FECHA, LOS INVESTIGADORES HAN OBTENIDO SÓLO UN PANORAMA LIMITADO DEL CAMPO DE ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES MEDIANTE ESTOS ENSAYOS. EN CONTRASTE, IDENTIFICAR GENES ÚNICOS CAUSANTES DE DESÓRDENES MENDELIANOS POR MEDIO DE ANÁLISIS GENÉTICOS, POLIMORFISMO DE NUCLEÓTIDOS O ESTUDIOS DE DETECCIÓN DE GENES CANDIDATOS HA SIDO DE GRAN VALOR. SE HAN DETERMINADO LAS BASES GENÉTICAS DE MÁS DE 300 DESÓRDENES RECESIVOS, DOMINANTES O LIGADOS AL CROMOSOMA X QUE TIENEN UN FENOTIPO O EXPRESIÓN CUTÁNEA. EL TRABAJO EN DESÓRDENES MONOGENÉTICOS HA SIDO DE UTILIDAD PARA APORTAR CLAVES ESPECÍFICAS SOBRE FACTORES DE RIESGO PRIMARIOS PREDISONENTES EN ENFERMEDADES COMPLEJAS COMUNES. ESTE ARTÍCULO DE REVISIÓN DOCUMENTA EL PROGRESO RECIENTE PARA ENTENDER LOS FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS EN LA DERMATOSIS INFLAMATORIA MÁS COMÚN, LA DERMATITIS ATÓPICA, EN LA CUAL AHORA SE SABE QUE LAS MUTACIONES QUE PROVOCAN PÉRDIDA DE FUNCIÓN EN LA CODIFICACIÓN GENÉTICA DE LA PROTEÍNA DE BARRERA CUTÁNEA, LA FILAGRINA, SON UN FACTOR DE RIESGO MAYOR PARA DESARROLLAR DERMATITIS ATÓPICA Y EL ASMA ASOCIADA A ÉSTA.

**PALABRAS CLAVE:** DERMATITIS ATÓPICA, ICTIOSIS VULGAR, FILAGRINA

### ABSTRACT

DETERMINING THE PRECISE GENETIC FACTORS UNDERLYING COMPLEX TRAIT DISEASES IS DIFFICULT. DISSECTING OUT SUSCEPTIBILITY GENES TYPICALLY INVOLVES DETAILED MAPPING OR POPULATION STUDIES WITH ANALYSIS OF LARGE NUMBERS OF AFFECTED AND UNAFFECTED INDIVIDUALS. TO DATE, HOWEVER, RESEARCHERS HAVE GAINED ONLY LIMITED INSIGHT INTO COMMON MULTI-FACTORIAL DISEASES THROUGH SUCH APPROACHES. BY CONTRAST, IDENTIFYING CAUSATIVE SINGLE GENES IN MENDELIAN DISORDERS THROUGH GENETIC LINKAGE, SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OR CANDIDATE GENE SCREENING HAS BEEN VERY REWARDING WITH IDENTIFICATION OF THE GENETIC BASIS OF OVER 300 AUTOSOMAL RECESSIVE, DOMINANT OR X-LINKED DISORDERS THAT HAVE A SKIN PHENOTYPE. RECENTLY, HOWEVER, WORK ON SINGLE GENE DISORDERS HAS ALSO BEEN ABLE TO PROVIDE SPECIFIC CLUES TO PREDISPOSING PRIMARY RISK FACTORS RELEVANT TO COMMON COMPLEX DISEASES. THIS REVIEW ARTICLE DOCUMENTS RECENT PROGRESS IN UNDERSTANDING THE GENETIC RISK FACTORS IN THE MOST COMMON INFLAMMATORY DERMATOSIS, ATOPIC DERMATITIS, IN WHICH LOSS-OF-FUNCTION MUTATIONS IN THE GENE ENCODING THE SKIN BARRIER PROTEIN FILAGGRIN ARE NOW KNOWN TO BE A MAJOR RISK FACTOR FOR BOTH ATOPIC DERMATITIS AND ATOPIC DERMATITIS ASSOCIATED WITH ASTHMA.

**KEY WORDS:** ATOPIC DERMATITIS, ICTIOSIS VULGARIS, FILAGGRIN

### CORRESPONDENCIA:

Dr. Julio C. Salas Alanís  
Clínica Dermatológica. Otomí 206, Colonia Azteca  
Cd. Guadalupe, Nuevo León 67150, México  
Tel.: 5281-8367  
salas999@hotmail.com

## Etiología

La dermatitis atópica (DA) es un padecimiento muy frecuente. En muchos países industrializados tiene una prevalencia de más de 20% en la población general durante la niñez. Se ha reconocido a la DA como una condición compleja, en la cual interactúan factores genéticos con estímulos ambientales para promover su presentación y desarrollo. Clínicamente, la DA se caracteriza por un proceso inflamatorio de la piel, por lo que se han realizado grandes esfuerzos para investigar los mecanismos inmunológicos potenciales que pueden estar involucrados en su etiología. Con la utilización cada vez más común de técnicas de genética molecular, se han identificado diferentes *loci* genéticos, pero los genes causales definitivos han sido descubiertos muy lentamente<sup>1</sup>. En el 2006, un factor de riesgo genético específico para la DA fue identificado, y se detectó que está relacionado con mutaciones que provocan pérdidas o distorsiones de la función del gen que codifica la proteína cutánea de barrera, la filagrina (FLG)<sup>2</sup>. El descubrimiento fue realizado durante la investigación de una enfermedad genética provocada por un solo gen, la ictiosis vulgaris (IV)<sup>3</sup>.

Clínicamente, la IV y la DA guardan algunas semejanzas, ya que en ambas condiciones el paciente tiende a presentar xerosis, o piel seca, como una de las manifestaciones principales (Fotos 1 y 2). Se puede apreciar también un engrosamiento de la piel con exageración de las líneas cutáneas. Tanto en la IV como en la DA puede haber infiltrado inflamatorio en los cortes histológicos, lo cual altera la diferenciación y estructura del estrato córneo de la epidermis.<sup>14</sup>

A nivel de microscopía electrónica, muchos casos de IV están asociados con gránulos anormales de queratohialina presentes dentro de la capa granulosa de la epidermis. Anteriormente se demostró reducción en la expresión de FLG en piel con IV.<sup>4</sup> Hace más de diez años, Seguchi *et al.* detectaron disminución de FLG en la piel afectada por DA.<sup>5</sup> Compton *et al.* trazaron el mapa genealógico de la IV en el cromosoma 1q21 y la FLG fue considerada como un posible gen candidato para investigación<sup>6</sup>. Sin embargo, sólo algunas fracciones del gen FLG pudieron ser secuenciadas (las unidades repetidas eran técnicamente muy difíciles de analizar) y no se identificaron mutaciones. En la misma época, la relación de la DA con los *loci* en 1q21 (además de otros dos *loci*) fueron reportados asimismo por Cookson *et al.*, y hallaron otros *loci* y genes candidatos para DA, los cuales fueron subsecuentemente reportados por Morar *et al.*<sup>13</sup> En el 2005, surgieron otras claves sobre la relevancia de la filagrina para la IV y la DA. Ginger *et al.* infor-



Foto 1. Xerosis y descamación en paciente con ictiosis vulgaris.



Foto 2. Xerosis y lesiones eritematosas en dermatitis atópica.

maron que un alotipo particular de FLG estaba asociado con un fenotipo de piel seca<sup>8</sup>, mientras que Sugiura *et al.* demostraron mediante análisis de micro-ensayo que había una reducción cinco veces mayor en la expresión del gen de FLG en la piel con DA comparada con el grupo control de piel normal.<sup>9</sup>

Finalmente, en enero de 2006, Smith *et al.* descubrieron que la IV era provocada por mutaciones que conducían a la pérdida de función en el gen de la FLG.<sup>3</sup> Se demostró que la IV era una condición semidominante en la cual los heterocigotos no presentaban el fenotipo o solamente una ictiosis leve, mientras que los homocigotos o heterocigotos compuestos tenían una forma más severa de IV con defectos de la barrera cutánea. Al parecer, la IV es un padeci-

miento semidominante con expresión incompleta (90%). Sin embargo, una observación verdaderamente importante del estudio inicial de Smith *et al.* fue que las mutaciones (p.R510X y c.2282del4) son increíblemente comunes en la población general, y ocurren aproximadamente en 9% de la europea.<sup>3</sup> Dos meses después de dar a conocer este trabajo, el mismo grupo publicó un estudio en *Nature Genetics* que demostró que, sin lugar a duda, estas mismas mutaciones de pérdida de función en la FLG eran un factor primario de mayor predisposición para padecer DA.<sup>2</sup>

Plamer *et al.* demostraron que la DA estaba presente en una alta frecuencia en los portadores de mutaciones en la FLG con un riesgo relativo para DA en heterocigotos de 3.1. Evidencias posteriores de que las mutaciones en la FLG constituyen factores de riesgo para padecer DA también fueron demostradas en poblaciones independientes de Irlanda, Escocia y Dinamarca.<sup>2</sup> Clínicamente, la hiperlinealidad palmar en DA suponía ser un buen indicador de mutaciones en la FLG. De manera interesante, el estudio comprobó que la presencia de mutaciones en FLG también se asocia con el asma, pero exclusivamente en combinación con DA. Este hallazgo sugiere que el asma en individuos que padecen DA es secundaria a sensibilización alérgica, la cual se desarrolla debido a un defecto en la barrera epidérmica que permite la entrada de alérgenos en la piel y posibilita que éstos hagan contacto con las células presentadoras de antígenos. Esta hipótesis se apoya en los datos recientes encontrados por Weidinger *et al.*, quienes estudiaron una población de 476 familias alemanas con DA mediante un examen de transmisión-desequilibrio, y encontraron una asociación entre las mutaciones de FLG y DA extrínseca asociada con altos niveles totales en suero de IgE y sensibilizaciones alérgicas concomitantes.<sup>11</sup>

Habiendo identificado las mutaciones de FLG como un factor de riesgo mayor para DA y el asma asociada, una pregunta clave es qué clase de efecto clínico puede producir este hecho. Primero, la nueva información obtenida puede ser de gran influencia en la manera en que definimos y clasificamos las dermatitis. Las mutaciones en la FLG no son los únicos factores de riesgo; habrá otros genes candidatos relevantes para diferentes individuos y familias con DA. Es probable que se empiece a subdividir a la DA en subtipos específicos basados en un entendimiento más claro de los cambios fisiopatológicos que se esclarecen con el tiempo, para los cuales el hallazgo de las mutaciones de FLG es un comienzo significativo. En segundo término, la presencia de mutaciones en la FLG seguramente influirá y

acelerará el diseño de nuevos tratamientos para restaurar la expresión y la función de la barrera cutánea —ya que recuperar una epidermis intacta puede prevenir tanto la DA como los casos de asma asociados a DA. Cabe destacar que el hallazgo de una mutación común sin sentido en la FLG, p.R501X, representa un blanco atractivo para el abordaje de moléculas pequeñas que modifican los mecanismos post-transcripcionales que conducen a una lectura correcta de las mutaciones erróneas y por lo tanto, estabilizan la expresión del mRNA. Este tipo de manipulación farmacológica se encuentra en la segunda fase de ensayos clínicos para desórdenes genéticos, tales como fibrosis quística y distrofia muscular de Duchenne, pero probablemente la DA (incluso la IV) puede ser una mejor opción para este tipo de tratamientos debido a que es mucho más común y será más fácil y seguro tratar las capas más superficiales de la epidermis. Además, la búsqueda de otros fármacos y distintos abordajes que identifiquen compuestos capaces de incrementar la expresión de la FLG en la epidermis probablemente también llevarán a obtener nuevas preparaciones tópicas basadas en evidencia para el tratamiento de DA e IV, por ejemplo, se ha demostrado recientemente que los lípidos extraídos del nácar de la ostra *Pinctada margaritifera* incrementan la FLG en la piel, y posiblemente sea una “perla” terapéutica en el futuro para desarrollar nuevas cremas capaces de restaurar una barrera epidérmica intacta.<sup>12</sup>

Haber encontrado las mutaciones de FLG en la IV y la DA es uno de los descubrimientos genéticos más significativos realizados en 2006. Para los investigadores, la información constituye un recordatorio importante de la forma en que el análisis molecular de los desórdenes monogénéticos puede ser abordado provechosamente para enfrentar la genética de características complejas de algunos padecimientos.

Para los clínicos, los individuos con IV, algunos con DA y asma asociada a DA, así como para las compañías farmacéuticas y en biotecnología, estos nuevos hallazgos esclarecen la forma de desarrollar nuevos tratamientos que ayudarán a restaurar la función de la barrera epidérmica y que pueden disminuir la necesidad de otros inmunosupresores sistémicos o tópicos u otras terapias antimicrobianas.

La información actual sobre las mutaciones de la FLG está basada principalmente en estudios de familias originarias de Europa Occidental, y un objetivo clave a corto plazo debe ser ahora observar si la misma patología molecular existe en otras poblaciones, incluso en México. Por otro lado, es claro que un defecto primario en la barrera epidér-

mica es un factor verdadero de riesgo mayor para la DA en millones de personas en todo el mundo y que este descubrimiento proviene del trabajo en un desorden monogénico, la IV. Esto muestra la importancia de llevar a cabo investigaciones en genodermatosis raras o relativamente poco comunes con el objeto de descubrir información biológica y clínica de relevancia mucho más amplia para enfermedades más comunes.

#### REFERENCIAS

1. McGrath J.A. *Second Cite*. Clinical and Experimental Dermatology. 2006; 826-828
2. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*. Nat Genet 2006; 38: 441-446
3. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. *Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris*. Nat Genet 2006; 38: 337-342
4. Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. *Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules*. J Invest Dermatol 1985; 84:191-194
5. Seguchi T, Chang-Yi C, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. *Decreased expression of filaggrin in atopic skin*. Arch Dermatol Res 1996; 288: 442-446
6. Compton JG, DiGiovanna JJ, Johnston KA, Fleckman P, Bale SJ. *Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1*. Exp Dermatol 2002; 11: 518-526
7. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R et al. *Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci*. Nat Genet 2001; 27: 372-373
8. Ginger RS, Blachford S, Rowland J, Rowson M, Harding CR. *Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype*. Arch Dermatol Res 2005; 297: 235-241
9. Sugiura H, Ebise H, Tazawa T et al. *Large-scale DNA microarray analysis of atopic skin lesions shows overexpression of an epidermal differentiation gene cluster in the alternative pathway and lack of protective gene expression in the cornified envelope*. Br J Dermatol 2005; 152: 146-149
10. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H et al. *Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis*. J Invest Dermatol 2006; 126: 1770-1775
11. Weidinger S, Illig T, Baurecht H et al. *Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations*. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 214
12. Rousseau M, Bedouet L, Lati E, Gasser P, Le Ny K, Lopez E. *Restoration of stratum corneum with nacre lipids*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2006 Jun 30; [En impresión]
13. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. *The genetics of atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 24-34
14. McKee, Phillip. *Pathology of the Skin*. 2ª ed Mosby: 1996