

Genes, inmunidad e infecciones: nuevos hallazgos y panorama futuro

Genes, Immunity and Infections: New Findings and Future Outlook

María Teresa García Romero, M. en C.

Adaptado de García-Romero, M.T. y Arenas, R. "New insights into genes, immunity and the occurrence of dermatophytosis", *J Invest Dermatol*, 2015, 135 (3): 655-657.

Las infecciones fúngicas en humanos son sumamente prevalentes en el ámbito mundial; afectan a ambos sexos, todas las edades, estratos socioeconómicos y zonas geográficas. Son causadas por levaduras (especies de *Candida* y *Malassezia*), dermatofitos (*Microsporum*, *Epidemophyton* y *Trichophyton*) y hongos no dermatofíticos. La infección más común es por *Trichophyton rubrum*, que causa onicomicosis y tiñas.

Se ha relacionado la incidencia de infecciones fúngicas superficiales con condiciones como inmunosupresión, obesidad, diabetes, edad avanzada, asimismo a factores ambientales como humedad, calzado oclusivo e hiperhidrosis. Sin embargo, la realidad es que no todos somos igualmente susceptibles a infecciones fúngicas bajo las mismas condiciones y con los mismos factores de riesgo. Cada vez hay mayor evidencia de una predisposición familiar o genética, que es mediada por defectos en ciertas moléculas que juegan un papel en la inmunidad innata o adaptativa. Algunos de estos defectos están bien caracterizados, particularmente en pacientes con inmunodeficiencias primarias, que se manifiestan con infecciones fúngicas recurrentes y crónicas junto con otros síntomas y signos. Gracias a estas condiciones hemos obtenido conocimientos importantes sobre las vías del sistema inmune que confieren resistencia o predisposición a infecciones fúngicas.

Una de las primeras infecciones fúngicas de las que se habló sobre predisposición genética fue el tokelau o *tinea imbricata* causada por *Trichophyton concentricum*. Inicialmente lo describieron exploradores europeos en individuos filipinos y polinésicos, y en 1879 se identificó el agente causal.¹ En 1977, Serjeantson y Lawrence publicaron un estudio de 66 familias afectadas por tokelau en Papúa Nueva Guinea, y encontraron un patrón de herencia autosómico recesivo.² Posteriormente se han descrito otros patrones en diferentes poblaciones (Bonifaz).

En 1957, Mary English reportó una alta prevalencia de infecciones por *T. rubrum* en familias, y sugirió una base genética para susceptibilidad a la infección.³ Zaias *et al.* estudiaron los árboles genealógicos de familias de 12 individuos con onicomicosis subungueal distal y tiña plantar por *T. rubrum*, y encontraron un patrón de herencia autosómico dominante que afectaba a ambos géneros por igual.⁴ Estudios de onicomicosis en niños demuestran que en casi 50% de los casos, los padres también están afectados, lo que sugiere una susceptibilidad genética.

Inmunidad innata

El sistema inmune innato es la primera puerta de contacto con infecciones fúngicas, y debería inducir una respuesta adaptativa adecuada contra ellas. Sin embargo, se han identificado varias vías afectadas en la inmunidad a infecciones fúngicas. Tanto los dermatofitos como *Candida* spp. comparten moléculas de carbohidratos en la pared celular (β -glucanos), que son reconocidos por mecanismos inmunes innatos como la Dectina-1 y -2, las cuales activan TLR-2 y TLR-4. La lectina-1 amplifica la producción de FNT- α e IL-17, -6 y -10, que estimulan la respuesta adaptativa.⁵

El estudio de Ferwerda *et al.* sobre una familia con susceptibilidad a candidiasis vulvovaginal y onicomicosis, identificó un polimorfismo de nucleótido único en el gen receptor de Dectina-1, que causa déficits en la unión a *Candida albicans* y la producción de IL-6 e IL-17.⁶ Otras moléculas asociadas a formas autosómico recesivas de candidiasis mucocutánea crónica son la CARD9 (caspase recruitment domain-containing protein 9) y STAT (transcription factor signal transducer and activator of transcription), que alteran la diferenciación de células T al fenotipo Th17, necesario para la respuesta inmune.⁷ Los pacientes con síndrome hiper-IgE tienen candidiasis localizada por mutaciones en STAT3 o DOCK8, cuya deficiencia altera la activación de

células T.^{5,1} Pacientes con distrofia ectodérmica-candidiasis-poliendoocrinopatía tienen anticuerpos neutralizantes contra IL-17 e IL-22, que alteran directamente la inmunidad mediada por citocinas.⁵ Una concentración disminuida de molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la cual es responsable de la migración de leucocitos, se ha encontrado en familias con candidiasis ungueal crónica.⁸

En un artículo reciente, Jaradat *et al.*⁹ encontraron un papel patogénico de niveles séricos elevados de IL-22 y disminuidos de número de copias del gen de la defensina β-4 (DEFB4). La IL-22 estimula la secreción de los péptidos antimicrobianos llamados defensinas humanas β-2 (hBD-2), protegiendo a los queratinocitos contra agentes infecciosos, incluidos dermatofitos.

En vista de todos estos estudios, podemos concluir que la IL-17 e IL-22 tienen un papel clave en la respuesta inmune mucocutánea contra infecciones fúngicas. Inclusive se sugiere que determinar números de células T fenotipo Th17 en sangre, podría identificar a pacientes con una condición genética subyacente para infecciones fúngicas.

Inmunidad adaptativa

Los complejos mayores de histocompatibilidad (MCH), o sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA), son críticos para la presentación de antígenos y la activación de la respuesta mediada por células T, y hay varios estudios que han analizado el papel de los genes del MHC clase II en la dermatofitosis. Zaitz *et al.* estudiaron una población judía ashkenazi en Brasil con onicomicosis por *T. rubrum*, y encontraron que 100% de los controles vs. 25% de los casos tenían HLA-DR4, implicando un efecto protector contra la enfermedad.¹⁰ En población mestiza mexicana estudiamos 25 familias de pacientes con onicomicosis, y encontramos una frecuencia más alta de HLA-DR8 en los miembros de las familias con la enfermedad, lo cual sugiere que este haplotipo confiere susceptibilidad a *T. rubrum*.¹¹

La inmunidad mediada por células se ha estudiado también en dermatofitosis, y se ha encontrado que pacientes con onicomicosis tienen números incrementados de células reguladoras CD4+CD25+, las cuales tienen un papel en la regulación de la actividad de células T, y es posible que se asocien con una mejor habilidad para eliminar la infección por dermatofitos.¹²

Todos estos hallazgos indican que una deficiencia tanto en la inmunidad innata como adaptativa afectan la capacidad del organismo para proteger contra una infección fúngica.

Continuar expandiendo el conocimiento sobre factores predisponentes y genéticos para dermatofitosis es importante por las implicaciones para la prevención y manejo

terapéutico de estas infecciones. Identificar a individuos susceptibles a dermatofitosis crónicas nos permitiría prevenir tanto infecciones primarias como recurrencias. Por ejemplo, tratar agresivamente *tinea pedis* en un paciente susceptible para prevenir el desarrollo de onicomicosis, que es más difícil y costosa de tratar. También podríamos identificar familias en riesgo alto de infección para así tempranamente educar a sus miembros sobre medidas preventivas: secar bien los pies, tratamiento temprano de *tinea pedis*, etc. Por último, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que tengan como objetivo las vías alteradas del sistema inmune. De acuerdo con los hallazgos descritos en este artículo, una molécula que amerita exploración en este contexto es la IL-22; y posiblemente en un futuro a mediano plazo tengamos novedosas opciones terapéuticas para pacientes con infecciones fúngicas recurrentes o severas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vinh, D.C., "Insights into human antifungal immunity from primary immunodeficiencies", *The Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11: 780-792.
2. Serjeantson, S. y Lawrence, G., "Autosomal recessive inheritance of susceptibility to tinea imbricata", *The Lancet*, 1977, 309: 13-15.
3. English, M., "Trichophyton rubrum infection in families", *Br Med J*, 1957, 1: 744-746.
4. Zaias, N., Tosti, A., Rebell, G. *et al.*, "Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by Trichophyton rubrum", *J Am Acad Dermatol*, 1996, 34.
5. Engelhardt, K. y Grimbacher, B., "Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects", *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129: 294-305.
6. Ferwerda, B., Ferwerda, G., Plantinga, T. *et al.*, "Human Dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections", *N Engl J Med*, 2009, 361: 1760-1767.
7. Glocker, E., Hennigs, A., Nabavi, M. *et al.*, "A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections", *N Engl J Med*, 2009, 361: 1727-1735.
8. Zuccarello, D., Salpietro, D., Gangemi, S. *et al.*, "Familial chronic nail candidiasis with ICAM-1 deficiency: a new form of chronic mucocutaneous candidiasis", *J Med Genet*, 2002, 39: 671-675.
9. Jaradat, S.W., Cubillos, S., Krieg, N. *et al.*, "Low DEFB4 copy number and high systemic hBD-2 and IL-22 levels are associated with dermatophytosis", *J Invest Dermatol*, 2015, 135 (3): 750-758.
10. Zaitz, C., Campbell, I. y Moraes, J., "HLA-associated susceptibility to chronic onychomycosis in Brazilian Ashkenazi Jews", *Int J Dermatol*, 1996, 35: 681-682.
11. García-Romero, M., Granados, J., Vega-Memije, M. *et al.*, "Analysis of genetic polymorphism of the HLA-B and HLA-DR loci in patients with dermatophytic onychomycosis and in their first-degree relatives", *Actas Dermosifiliogr*, 2012, 103: 59-62.
12. Kaya, T., Eskandari, G., Guvenc, U. *et al.*, "CD4+CD25+ Treg cells in patients with toenail onychomycosis", *Arch Dermatol Res*, 2009, 301: 725-729.
13. Lanterrier, F., Cyplowyj, S., Picard, C. *et al.*, "Primary immunodeficiencies underlying fungal infections", *Current Opinion in Pediatrics*, 2013, 25: 736-747.