

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **138**

Número
Number **2**

Marzo-Abril
March-April **2002**

Artículo:

Genes y asma.

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Coordinador: Fabio Salamanca-Gómez

Genes y asma

Fabio Salamanca-Gómez*

De 15 a 20 por ciento de la población en edad pediátrica y cerca de 5 % de la población adulta padecen asma. Ésta se caracteriza por dos componentes fundamentales: por una parte, la hiperreactividad de las vías aéreas, y por la otra, la presencia de crisis agudas por obstrucción reversible de las vías aéreas, denominadas crisis asmáticas.

La hiperreactividad se pone de manifiesto por algunas pruebas que inducen el broncoespasmo cuando el paciente está expuesto a algunos agentes farmacológicos, como la histamina, físicos, como el ejercicio, e inmunológicos, como algunos antígenos específicos, denominados alergenos, entre los que se cuentan: pólenes, ácaros del polvo casero, detritus animales, algunos alimentos, picaduras de insectos, medicamentos, medios de contraste, contaminación laboral y ambiental.

En algunos sujetos la hiperreactividad puede ser desencadenada por una infección viral respiratoria occasionada por virus de la influenza o por distintos tipos de rinovirus.

En cualquier caso, hay una infiltración eosinofílica, un aumento notable de la producción de inmunoglobulinas E, las cuales se unen a las células cebadas, se presenta inflamación y daño epitelial, así como hipertrofia e hiperplasia del músculo liso traqueobronquial.

En la crisis asmática, la obstrucción se produce por espasmo del músculo liso y responde a la administración de broncodilatadores, mientras que la respuesta tardía se debe al proceso inflamatorio de las vías aéreas y se beneficia de la administración de corticosteroides.

Por numerosos estudios familiares es claro que existe una susceptibilidad genéticamente determinada para el

asma. Los estudios de ligamiento han demostrado que existen genes de predisposición localizados en el cromosoma 2, los relacionados con la interleucina 1;¹ en el brazo largo del cromosoma 5 (5q3 l), que corresponde al agrupamiento de las interleucinas (Interleucinas-4,9 y 13);^{2,3} en el brazo corto del cromosoma 6, en el complejo principal de Histocompatibilidad;⁴ en el brazo largo del cromosoma 12 (12ql5-q24);⁵ y en el brazo largo del cromosoma 13.⁶

Pero lo que constituye un avance trascendental es el muy reciente desarrollo de un modelo experimental en ratón que es consistente con el desarrollo del asma en los seres humanos.⁷

Se conoce que en los asmáticos hay infiltración en las vías aéreas de linfocitos ayudadores 2 (TH2). Los autores⁷ demostraron una expresión reducida del factor de transcripción TH1, conocido como T-bet, en las células T de los pacientes con asma, cuando se compararon con las células T de sujetos normales. Este hallazgo sugirió que el factor de transcripción T-bet podría estar implicado en la aparición del asma.

Los autores desarrollaron entonces cepas de ratones *Knockout* y heterocigotas para el gen T-bet. Estos animales, sin haber sido expuestos previamente a ningún alergeno, presentaron hallazgos histopatológicos y fisiológicos similares a los encontrados en pacientes asmáticos.

Autores del mismo grupo de investigación estudiaron el efecto de T-bet en la producción del interferón gamma.⁸

Se conoce que el interferón gamma se produce en las células ayudadoras CD4, en las células citotóxicas CD8 y en las células asesinas (NK) pero se desconocía

*Académico Titular. Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

el papel que el factor de transcripción T-bet pudiera desempeñar en el control de esta producción.

Los investigadores,⁸ en un hallazgo inesperado, demostraron claramente que el factor de transcripción T-bet controla la producción de interferón gamma en las células CD4 y en las células NK pero no en las células CD8. Esto demuestra que células que provienen de un progenitor común como es el caso de las células T CD4 y CD8, han desarrollado mecanismos transcripcionales diferentes para regular la producción de una citosina básica en la defensa inmunológica, como lo es el interferón gamma.

La demostración de que los ratones heterocigotos para el factor de transcripción T-bet posean un fenotipo asmático, abre la posibilidad de modular la respuesta asmática, con cambios inducidos en la expresión de este factor de transcripción.

Por otra parte, este descubrimiento abre nuevos horizontes para el desarrollo de agentes terapéuticos más eficaces en el control de una patología, tan frecuente y tan limitante, especialmente en la edad pediátrica.

Referencias

1. **Wijst M, et al.** A genome-wide search for linkage to asthma. *genomics* 1999;58:1-8.
2. **Marsh DG, et al.** Linkage analysis of 11-4 and other 5q31 markers and total serum IgE concentrations. *Science* 1994;264:1152-1156.
3. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nature Genet.* 1997;15:389-392.
4. **Ober C, et al.** Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. *Hum Mol. Genet.* 1998;7:1393-1398.
5. **Nickel R, et al.** Evidence for linkage of chromosome 12q15-q24 markers to high total serum IgE concentrations in children of the German Multicenter Allergy Study. *Genomics* 1997; 46:159-162.
6. **Kimura K, et al.** Linkage and association of atopic asthma to markers on chromosome 13 in the Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* 1999;8:1487-1490.
7. **Finotto S, et al.** Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002;295:336-338.
8. **Szabo SJ, et al.** Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN-gamma production in CD4 and CD8 T cells. *Science* 2002;295:338-342.

