

Papel de los polimorfismos en genes HLA y no-HLA en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

JUAN M. RESÉNDIZ-HERNÁNDEZ^{*,†}ÁNGEL CAMARENA^{*}ALEJANDRA RAMÍREZ-VENEGAS^{*}RAÚL H. SANSORES^{*}GLORIA PÉREZ-RUBIO^{*,†}MARTHA MONTAÑO^{*}RAMCÉS FALFÁN-VALENCIA^{*} ✉

^{*} Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

[†] Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM.

Trabajo recibido: 10-XI-2009; aceptado: 19-II-2010.

Conflicto de intereses: ninguno

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países desarrollados. Se caracteriza por limitación irreversible del flujo aéreo, resistencia pulmonar aumentada e hiperinflación pulmonar. Los factores de riesgo claramente establecidos en su patogénesis son la exposición al humo de cigarro y la deficiencia severa de α_1 -antitripsina (SERPINA1). Sin embargo, la existencia de EPOC en formas familiares sin deficiencia de SERPINA1 y la variación individual en la susceptibilidad al humo de cigarro sugieren que factores de riesgo adicionales, posiblemente genéticos, contribuyen al desarrollo de EPOC.

Palabras clave: EPOC, HLA, polimorfismos.

Key words: COPD, HLA, polymorphisms.

Una gran variedad de estudios de asociación han comparado la distribución de variantes en genes candidato que se piensa están involucrados en el desarrollo de EPOC. Estas variantes incluyen polimorfismos en los genes de TNF, LTA, IL1B, IL4, IL10 e IL13, entre otros. Con respecto a la región génica de HLA, a pesar de la contribución de la variación alélica de ésta a múltiples enfermedades, el papel de los alelos HLA en EPOC no ha sido investigado con profundidad. Existe un limitado número de estudios que describen cierta asociación entre alelos de HLA clase I y EPOC. Entre éstos se encuentra un reporte en donde el alelo HLA-B7 mostró ser un factor de ries-

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of morbidity and mortality in developed countries. This disease is characterized by irreversible airflow limitation, increased pulmonary resistance, and hyperinflation of the lung. Risk factors clearly involved in its pathogenesis are exposure to cigarette smoke and severe α_1 -antitrypsin (SERPINA1) deficiency. However, clustering of COPD within families without deficiency of SERPINA1 and individual variation in susceptibility to cigarette smoke suggest that additional, possibly genetic, risk factors contribute to the development of COPD. A number of association studies have compared the distribution of variants in candidate genes that were hypothesized to be involved in the development of COPD. These variations include TNF, LTA, IL1B, IL4, IL10, and IL13 gene polymorphisms, among others. Concerning the HLA region, despite contribution of its allelic variants to multiple diseases, the role of HLA alleles in the pathogenesis of COPD has not been extensively investigated. There have been a limited number of studies that describe some association between HLA class I alleles and COPD. Among these, a report where the HLA-B7 allele was shown to be a risk factor for the development of COPD, an interesting finding taking into account that HLA-B7 is one of the predominant HLA alleles in Caucasian

347

go para el desarrollo de la enfermedad, hallazgo interesante puesto que HLA-B7 es uno de los alelos HLA predominantes entre la población caucásica. La presente revisión resume las asociaciones entre genes HLA y fuera de esta región génica en el desarrollo de EPOC.

population. This review summarizes genetics associations between polymorphisms in HLA and non-HLA genes in COPD development.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por limitación de flujo aéreo de desarrollo progresivo, lento e irreversible. Recientemente la iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (del inglés *global initiative for chronic obstructive lung disease* [GOLD]) ha adoptado una nueva definición de EPOC: "Un estado de enfermedad caracterizado por la limitación de flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación de flujo respiratorio es anormalmente progresiva y se asocia con la respuesta anormal e inflamatoria de los pulmones a partículas y gases nocivos".¹ Aunque fumar cigarro es el principal factor de riesgo ambiental para desarrollar EPOC, sólo entre el 10-20% del total de los fumadores desarrolla la enfermedad,² lo cual sugiere que existen otros factores que influyen en el desarrollo de la misma. Algunos estudios calculan que fumar contribuye con el 15% en el deterioro de la función pulmonar, mientras que factores genéticos lo hacen hasta en un 40%.³

Patogénesis

El músculo esquelético en reposo de pacientes con EPOC genera radicales libres y la producción se incrementa durante la actividad contráctil.⁴ La sobreproducción de radicales libres puede ocasionar desequilibrio en la relación oxidantes-antioxidantes, en favor de los primeros, llamado estrés oxidativo.⁵ Muchos gases contaminantes pueden causar estrés oxidativo en células y tejidos, estos gases son conocidos como especies reactivas de oxígeno (del inglés, *reactive oxygen species* [ROS]), ejemplo de ellos son el anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. Los ROS pueden ocasionar daño en proteínas, lípi-

dos y directamente en DNA.⁶ Se han encontrado niveles elevados de oxidantes en condensado de espiración exhalada, esputo y lavado bronquioalveolar de pacientes con EPOC. Los principales factores extrínsecos contribuyentes en la etiología son las fuentes exógenas directas de oxidantes, como el humo de cigarro;⁶ en Nepal, Colombia y México se relaciona también con la exposición al humo de leña. En tanto que las aportaciones endógenas de radicales libres provienen de células epiteliales e inflamatorias, principalmente neutrófilos y macrófagos que migran a la vía aérea.⁷

POLIMORFISMOS GÉNICOS ASOCIADOS A EPOC

A nivel sistémico, la EPOC se caracteriza por inflamación crónica basada en una respuesta inflamatoria anormal. Diferentes mediadores y células han sido implicadas en la patogénesis de la enfermedad, además del factor de necrosis tumoral (del inglés *tumor necrosis factor* [TNF]), la interleucina (IL) -8 y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1). El humo de cigarro activa macrófagos que liberan TNF, leucotrieno B4 (LTB-4), IL-8 y otros factores quimiotácticos de neutrófilos, así como antiproteasas, lo que incrementa la inflamación local con predominio de neutrófilos y liberación de proteasas⁸ (la inflamación es fundamental para el desarrollo de la enfermedad y progresión de la EPOC). Una variedad de citocinas son secretadas en el proceso inflamatorio y juegan un papel importante en la EPOC.⁹ El factor estimulante de colonias 2 (CFS2), es una citocina proinflamatoria, que es capaz de estimular colonias de granulocitos y macrófagos a partir de precursores celulares. Un polimorfismo en CFS2 en el codón 17 (Thr→Ile) ha sido asociado con asma atópica.¹⁰ IL-8 es una quimiocina que media la activación y migración

de neutrófilos de sangre periférica al tejido, juega un papel importante en la iniciación de la amplificación de la respuesta inflamatoria. Una transversión (A→T) en la posición -351 del promotor de IL-8 se ha reportado positivamente asociado con bronquiolitis¹¹ pero inversamente asociado con asma bronquial.^{12,13}

Previamente, se ha descrito un SNP (del inglés *single nucleotide polymorphism*) en la región del promotor del gen de TNF, que ha sido identificado por afectar directamente la regulación transcripcional del gen.¹⁴ Existen estudios que muestran cierta relevancia para el SNP -308G/A de TNF en poblaciones asiáticas, pero no en poblaciones caucásicas, p. ej., en japoneses y taiwaneses se ha visto un incremento en la prevalencia de EPOC en relación con sus respectivos grupos control;¹⁵ sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en otras poblaciones y dada la localización del gen del TNF en la región de HLA sería importante establecer la existencia de haplotipos extendidos que incluyan los genes clásicos de HLA.¹⁶ Otra característica de la EPOC es la inexplicable pérdida de peso (tanto muscular como de tejido adiposo), característica propia de la progresión de la enfermedad que ha sido relacionada con inflamación sistémica.¹⁷ Estudios recientes han demostrado la relación entre alteraciones metabólicas y variación en los niveles de TNF en circulación sistémica de pacientes con EPOC, donde el TNF se asocia con metabolismo acelerado y pérdida de proteínas de músculo esquelético y tejido adiposo.^{18,19}

Dado que una respuesta inflamatoria anormal al humo de cigarro es una característica de la EPOC, resulta plausible que diferencias en los mecanismos que controlan la iniciación y/o resolución de dicha respuesta puedan explicar la susceptibilidad a desarrollar EPOC, sobre todo en aquellos casos en que el tabaquismo se considera el factor desencadenante.²⁰ A este respecto, los macrófagos alveolares (MA) participan tanto en la iniciación como en la resolución de la inflamación en el tracto respiratorio bajo²¹ y del tejido dañado, donde la fagocitosis de células necróticas y apoptóticas es esencial,²² tienen la habilidad de cambiar su fenotipo de superficie^{23,24} y propiedades funcionales en respuesta a estímulos exógenos y/o procesos patológicos en el parénquima pulmonar.²⁵

Algunos receptores de superficie asociados con la defensa inmunológica e inflamación actúan como buenos marcadores de activación funcional en macrófagos y pueden ser modificados por diferentes señales inflamatorias presentes en una gran variedad de enfermedades pulmonares, incluyendo sarcoidosis, fibrosis pulmonar, inflamación alérgica de la vía aérea y tuberculosis pulmonar.²⁶ Ejemplos de estos receptores son aquellos implicados en fagocitosis (CD44, CD36, CD51, CD61, CD14), la capacidad de presentación antigénica (HLA-DR), varias moléculas coestimuladoras (CD80, CD86, CD40) y el receptor de complemento tipo 3 (CD11b).²⁶ Por otro lado, hay varios productos derivados de los MA de interés en el contexto de la inflamación inducida por humo de cigarro y destrucción tisular pulmonar; entre éstos se incluyen citocinas y quimiocinas capaces de reclutar otras células inflamatorias a los pulmones.²² Pons *et al*, en 2005 demostraron que la expresión de HLA-DR y CD80 en la superficie celular de los MA de pacientes con EPOC se encuentra disminuida en comparación con fumadores con función pulmonar normal y también con no fumadores; adicionalmente estos pacientes mostraron un elevado porcentaje de MA con bajos niveles de expresión en superficie de CD44.²⁶ De nuestro interés particular son los genes que codifican para los antígenos HLA, especialmente los de clase II.

SISTEMA HLA

El sistema de HLA (del inglés *human leukocyte antigen*) es el complejo principal de histocompatibilidad en humanos. Se extiende aproximadamente 4,000 Kb en el brazo corto del cromosoma 6, consiste en una serie de genes que se encuentran agrupados como clase I, clase II y clase III.²⁷ Los genes localizados en las regiones I y II codifican antígenos de superficie, mientras los genes de la región III codifican diversas proteínas solubles, incluyendo C2 y C4 de la vía clásica del complemento, el factor B de la vía alterna, la 21-hidroxilasa A y B y TNF. El sistema HLA es la región génica más polimórfica en humanos.²⁸ La Figura 1 esquematiza la organización de los *loci* del sistema HLA.

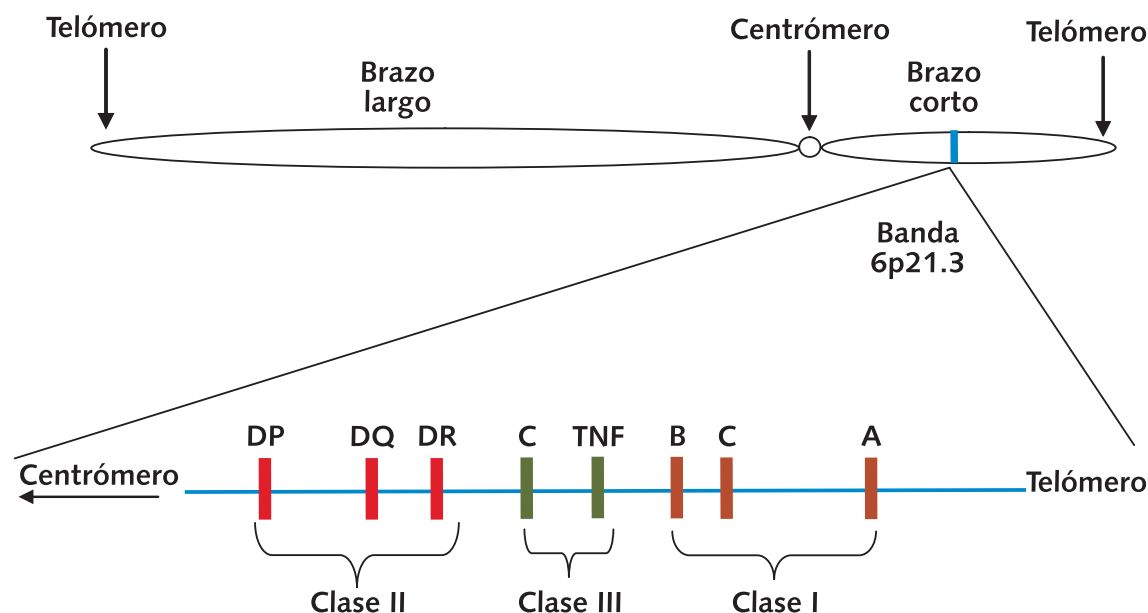


Figura 1. Localización y organización de los *loci* del sistema HLA en el cromosoma 6. Los *loci* del sistema HLA se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6, los genes de clase II en posición centromérica, mientras que los genes de clase I se orientan hacia el telómero, los genes de clase III están localizados entre estas dos regiones génicas.

350

Antecedentes históricos del HLA

Fue en los albores de 1930 cuando Snell *et al* descubrieron un *locus* en el cromosoma 17 de ratones que era el determinante primario de la aceptación o rechazo del trasplante de tejido de una cepa a otra y lo llamaron *locus* H-2. A su vez, Dausset *et al*, definieron en los años cincuenta un *locus* similar en el hombre. Investigaciones posteriores demostraron que el H-2 contenía muchos genes codificadores de antígenos de trasplante, es decir, proteínas que se expresan en la superficie celular. Gorer al tratar de diferenciar cepas endogámicas de ratones estableció dos sistemas antígenicos, el primero fue común a todas las cepas diferenciando únicamente en cantidad, a éste le denominó "Antígeno I"; el segundo, "Antígeno II", le pareció particularmente interesante ya que estaba presente en algunas cepas, pero ausente en otras y se transmitía de forma dominante de acuerdo con las leyes de segregación Mendeliana.²⁹

Entonces se acuñó la expresión complejo principal de histocompatibilidad (del inglés *major his-*

tocompatibility complex [MHC]), a las versiones humanas de estas moléculas se les conoce actualmente como antígenos leucocitarios humanos o HLA.³⁰

El sistema HLA es una de las regiones más estudiadas en el genoma humano debido a la asociación de sus diferentes *loci* con autoinmunidad, infecciones, enfermedades inflamatorias y trasplantes. La primera asociación de HLA con enfermedad fue en 1967, cuando se encontró que antígenos HLA-B tenían una frecuencia aumentada en pacientes con linfoma de Hodgkin.³¹ Una de las complicaciones en la identificación de las variantes causa-enfermedad asociadas a HLA, es la gran variabilidad de este sistema. HLA-B es el gen más polimórfico del genoma humano.³¹

Nomenclatura

Cada nombre de un alelo HLA tiene un número único de cuatro, seis u ocho dígitos. La longitud de la designación del alelo depende de la se-

cuencia de éste. Todos los alelos reciben por lo menos un nombre de cuatro cifras; seis y ocho dígitos se asignan solamente cuando son necesarios.

Los primeros dos dígitos describen el tipo, que corresponde a menudo al antígeno serológico, el tercero y cuarto dígitos se utilizan para enumerar los subtipos (alelos, propiamente dichos), números que son asignados de acuerdo con el orden en que se han determinado las secuencias de DNA. Los alelos cuyos números diferencian en los primeros cuatro dígitos deben diferenciar en una o más sustituciones del nucleótido que cambien la secuencia de aminoácido de la proteína codificada. Los alelos que se diferencian solamente por cambios en la secuencia de los intrones o en las regiones 5' o 3' no traducidas que flanquean los exones y los intrones son distinguidas por el uso del séptimo y octavo dígito. Además del número único del alelo hay los sufijos opcionales adicionales, que se pueden agregar a un alelo para indicar su estado de la expresión. El sufijo "L" se utiliza para indicar un alelo que se ha demostrado tener baja expresión en la superficie de la célula en comparación a los niveles normales. El sufijo "S" ayuda a denotar un alelo que especifica una proteína que es soluble, pero no está presente en la superficie de la célula. Una "C" añadida como sufijo indica un producto del alelo que esté presente en el citoplasma pero no en la superficie de la célula. Una "A" añadida como sufijo indica una expresión aberrante, donde hay una cierta duda de si una proteína está expresada. Una letra "Q" es agregada como sufijo cuando la expresión de un alelo es "cuestionable", dado que la mutación considerada en el

alelo se ha demostrado previamente a la expresión normal.³²

Los antígenos oficialmente aceptados, y que son útiles para fines de investigación inmunológica son seis: HLA-A, -B, -C, -DR, -DP y -DQ habiendo sido designados por el *locus* que determina la especificidad antigénica seguido de un número, los antígenos que aún no se han reconocido oficialmente se designan con la letra "W" (del inglés *workshop* o *taller* en español) colocada antes del número y se trata de una nominación tentativa.³³ En las Tablas I y II se encuentran las cifras correspondientes a los alelos HLA.

Asociación HLA con enfermedad

Los avances ocurridos en el conocimiento de la genética y la biología de las moléculas clase I, II y III, han estimulado la investigación en el área de la asociación de enfermedades con alelos de estos genes, especialmente por el papel que tienen en la regulación de la respuesta inmune. La asociación con enfermedades fue demostrada primeramente en ratones, específicamente en el sistema H-2 murino, asociado con un tipo de leucemia inducida por virus. Esta asociación de marcador genético con una enfermedad indujo a buscar asociaciones entre los fenotipos HLA y las enfermedades en humanos.³⁴

Las funciones del sistema HLA representan posibles razones para la búsqueda de asociaciones con enfermedades que involucran alteraciones inmunológicas, y aunque la naturaleza de los mecanismos de dichas asociaciones en algunos casos es sólo inferida, su estudio provee un

Tabla I. Número de alelos conocidos del sistema HLA clase I y HLA clase II.

Clase I	Clásicos	Locus	Alelos	Clase II	Locus	Alelos
		A	893		DRA	3
		B	1,431		DRB	814
		C	569		DQA1	35
No clásicos		E	9		DQB1	106
		F	21		DPA1	28
		G	45		DPB1	136

Número de alelos de los *loci* HLA clase I y clase II (referencia 32).

Tabla II. Número de alelos de los *loci* DRB.

Locus	Alelos
DRB1	722
DRB2	1
DRB3	52
DRB4	13
DRB5	19
DRB6	3
DRB7	2
DRB8	1
DRB9	1

Número de alelos de la región génica DRB (referencia 32).

arma potencialmente útil para el análisis del significado biológico del sistema.^{35,36}

Con mayor frecuencia comienzan a reconocerse los ejemplos reales del significado del polimorfismo del sistema HLA. No hace muchos años, el grupo de Hill obtuvo datos relativos a la sensibilidad humana hacia la malaria, se ha visto que ésta varía con la expresión de ciertas moléculas HLA clase I. Las formas que confieren mayor resistencia abundan entre los habitantes de lugares donde la malaria está muy extendida, de acuerdo con lo que dicta la selección natural.^{30,37}

Muchas clases de adenovirus fabrican una molécula que se une a moléculas de clase I recién sintetizadas en el retículo endoplásmico y evitan su expresión en la superficie celular; mientras que otros sintetizan una molécula nueva que bloquea la expresión del gen de clase I. Recientemente se describió el bloqueo de la expresión en la superficie de moléculas HLA clase I por parte de citomegalovirus y virus del herpes simple, pero esas excepciones no invalidan la eficacia general del procesamiento del antígeno en el control inmunológico de las infecciones.³⁰

En 1973 se reportó la asociación entre espondilitis anquilosante y el antígeno HLA-B27. Desde entonces, más de 500 patologías han sido reportadas como posiblemente asociadas con antígenos del sistema HLA. La mayoría de las enfermedades que hasta el momento se han asociado son de origen autoinmune, involucrando en muchos de los casos, la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos tisulares propios. Las enfermedades asociadas con los antígenos HLA son de carácter multifactorial e incluyen, tanto los factores genéticos del individuo (susceptibilidad principalmente, aunque de hecho ya se han descrito formas de protección o resistencia ligadas a estas moléculas) como factores ambientales, actuando conjuntamente para producir una enfermedad específica.^{36,38} En suma, defectos en la regulación de la expresión de moléculas HLA pueden tener profundas consecuencias inmunopatológicas.

La regulación externa (experimental) y la patológica de las moléculas HLA, ha sugerido que su manipulación puede conducir a una activación aberrante de células T observada en ciertas enfermedades autoinmunes. Consecuentemente, la

elucidación de los mecanismos bioquímicos y genéticos que controlan la regulación de la expresión génica representa el mayor reto en la inmunología molecular e inmunopatología.³⁹ Se han propuesto varias hipótesis que pretenden explicar los mecanismos de asociación entre los alelos de MHC y el establecimiento de la susceptibilidad a enfermedades, los de mayor relevancia de acuerdo con las evidencias que los sustentan son: 1) mimetismo molecular;⁴⁰ 2) receptor HLA; 3) antígeno HLA modificado; 4) interacción de moléculas HLA con ligandos no inmunológicos; 5) gen en desequilibrio con alelos HLA; y 6) influencia de los genes Ir o Is.⁴¹⁻⁴³

Asociación entre alelos HLA y EPOC

A pesar de la contribución de la variación alélica del sistema HLA a un sinnúmero de enfermedades, principalmente de tipo autoinmune e inflamatorio, el papel de los alelos HLA en EPOC no ha sido investigado a detalle, existe un número limitado de estudios que han descrito dicha asociación.⁴⁴ Como ya se mencionó líneas arriba, la EPOC es una enfermedad pulmonar de corte inflamatorio, donde además de factores extrínsecos intervienen factores genéticos que pueden contribuir al desarrollo o progresión de la enfermedad; sin embargo, dichos factores no han sido claramente descritos, pese a existir asociaciones de polimorfismos en genes HLA en otras enfermedades respiratorias de tipo inflamatorio como la fibrosis pulmonar idiopática,^{45,46} neumonitis por hipersensibilidad⁴⁷ y asma ocupacional.⁴⁸ Entre los escasos reportes de asociación de la patología con el sistema HLA se encuentra el estudio de Sugiyama *et al*, 1990, quienes tipificaron por métodos serológicos los antígenos HLA-A, -B, -C en pacientes con panbronquilitis difusa (PBD) una forma de EPOC de etiología desconocida, caracterizada clínicamente por tos crónica, esputo y disnea, fisiológicamente por limitación del flujo aéreo e histológicamente por lesiones inflamatorias alrededor de los bronquiolos, encontrando un incremento en la frecuencia del antígeno HLA-B54 (63% en casos vs. 11% en controles). Aunque el número de pacientes en su estudio fue relativamente pequeño, cabe destacar que HLA-B54 es un serotipo que se ha encontrado predo-

minantemente en asiáticos del Este.⁴⁹ Posteriormente, Keicho *et ál*, 1998, describieron una asociación positiva entre PBD y los alelos HLA-A11, -B54 y -Cw1 mientras que -A33 y -B44 aumentaron sus frecuencias en el grupo de controles, sugiriendo una asociación de protección hacia estos alelos en población japonesa.⁵⁰ En coreanos el hallazgo de A11 se replicó, pero B54 y Cw1 no lo hicieron; por el contrario, se encuentra aumentado HLA-B55 y débilmente asociado -B62 y -Cw4.⁵¹ Con respecto a la población caucásica, el antecedente más antiguo es el de Kauffmann *et ál* quienes en 1983 demostraron que HLA-B7 es un factor genético de riesgo a desarrollar EPOC, el hallazgo es digno de mención debido a que HLA-B7 es predominante en caucásicos.⁵² A su vez, Kasuga *et ál*, 2005, realizaron un estudio de replicación donde investigaron la asociación tentativa entre HLA-B7 y EPOC descrita por Kauffmann, utilizando un diseño de casos-controles en fumadores analizaron la contribución de HLA-B7 en la tasa del decline de la función pulmonar, medida por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo; sin embargo, no encontraron diferencias significativas en la frecuencia HLA-B7 entre pacientes con EPOC y grupos de pacientes sin obstrucción de la vía aérea, tampoco encontraron asociación entre HLA-B7 y la tasa de decline de la función pulmonar, estos hallazgos les permitieron concluir que HLA-B7 no contribuye al desarrollo de EPOC o está implicado en variaciones en la función pulmonar.⁴⁴

Con respecto a poblaciones latinoamericanas, Canónico *et ál* realizaron en 2008 un estudio de asociación de casos y controles en donde evaluaron la posible susceptibilidad genética asociada a las regiones de HLA clase I (*loci* -A, -B y -C) y II (DR) en población mestiza de Venezuela, incluyeron 50 pacientes ambulatorios con diagnóstico clínico de EPOC, y fueron comparados con 108 sujetos que fungieron como grupo control, pero dicho grupo control no contó con análisis de las pruebas de función pulmonar (datos de espirometría) y fueron integrados a la investigación sólo como patrones de referencia del estudio [sic], por ser una representación fidedigna de la población mestiza venezolana; no encontraron ningún incremento significativo de los alelos pertenecientes a los *loci* HLA-A o HLA-B, en tanto

que para el *locus* HLA-C, describieron una disminución en la frecuencia del alelo HLA-Cw*03 en los pacientes con respecto a los controles, que no resulta significativa al corregir a través de la prueba de Bonferroni, además de que no explican por qué los controles analizados en este *locus* son sólo 24 individuos de los 108 propuestos inicialmente. De igual manera, para el *locus* HLA-DR los autores refieren una disminución del alelo HLA-DRB1*07 con respecto a los controles que nuevamente no resulta significativa al corregir por prueba de Bonferroni.⁵³

CONCLUSIONES

La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países desarrollados. Se caracteriza por la limitación irreversible del flujo aéreo, resistencia pulmonar aumentada e hiperinflación pulmonar, los factores extrínsecos de riesgo conocidos en la patogénesis de la EPOC son la exposición al humo de cigarro y/o leña (activo o pasiva); en tanto que los factores intrínsecos incluyen la deficiencia de α_1 -antitripsina pero ésta sólo explica <1% de los casos, otros factores genéticos de riesgo asociados son los polimorfismos en los genes de TNF, IL-8, TGFB1, LTB4, CFS2, IL1B, IL4, IL10, LTA e IL13, por mencionar algunos. Sin embargo, a pesar de la extensa variabilidad bien documentada por parte de los alelos HLA en diferentes patologías, particularmente las respiratorias, son escasos los estudios que evalúan la participación de dicha región génica a la patología, además de que son estudios realizados principalmente en poblaciones asiáticas y caucásicas, y que no reflejan el complejo grado de mestizaje presente en la población mexicana cuyo componente comprende genes caucásicos (principalmente español), africano y amerindio; en los dos primeros casos, producto de la colonización de América por los españoles.

Adicionalmente, la mayoría de los estudios realizados son antiguos, realizados con técnicas serológicas que han sido mejoradas a través de técnicas de biología molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa. Dada la importancia de las moléculas HLA en la respuesta inmunológica/inflamatoria y en su resolución, resulta sustantivo realizar estudios orientados a es-

tablecer las posibles asociaciones entre alelos/haplotipos de la región HLA con el desarrollo de EPOC o fenotipos clínicos asociados (variación en la función pulmonar) en la población mexicana.

AGRADECIMIENTOS:

Los autores agradecemos la colaboración del Servicio de la Biblioteca "Horacio Rubio Palacios" del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, particularmente a las licenciadas Beatriz Ayala Robles, Adriana Reyes Tsubaki e Isabel Carrillo Montiel por su invaluable apoyo en la localización de los artículos fundamentales para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms*. Eur Respir J 2003;22:672-688.
2. *Cigarette smoking and health*. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:861-865.
3. Coultas DB, Hanis CL, Howard CA, Skipper BJ, Samet JM. *Heritability of ventilatory function in smoking and nonsmoking New Mexico Hispanics*. Am Rev Respir Dis 1991;144:770-775.
4. Heunks LM, Dekhuijzen PN. *Respiratory muscle function and free radicals: from cell to COPD*. Thorax 2000;55:704-716.
5. Maluf SW, Mergener M, Dalcanale L, et al. *DNA damage in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Mutat Res 2007;626:180-184.
6. Ciencewicz J, Trivedi S, Kleeberger SR. *Oxidants and the pathogenesis of lung diseases*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:456-468.
7. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. *Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1304-1309.
8. Seifart C, Plagens A. *Genetics of chronic obstructive pulmonary disease*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007;2:541-550.
9. Reid PT, Sallenave JM. *Cytokines in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. Curr Pharm Des 2003;9:25-38.
10. Rohrbach M, Frey U, Kraemer R, Liechti-Gallati S. *A variant in the gene for GM-CSF, I117T, is associated with atopic asthma in a Swiss population of asthmatic children*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:247-248.
11. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. *Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families*. Thorax 2000;55:1023-1027.
12. Heinzmann A, Ahlert I, Kurz T, Berner R, Deichmann KA. *Association study suggests opposite effects of polymorphisms within IL8 on bronchial asthma and respiratory syncytial virus bronchiolitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:671-676.
13. Shen L, Fahey JV, Hussey SB, Asin SN, Wira CR, Fanger MW. *Synergy between IL-8 and GM-CSF in reproductive tract epithelial cell secretions promotes enhanced neutrophil chemotaxis*. Cell Immunol 2004;230:23-32.
14. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. *Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation*. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:3195-3199.
15. Huang SL, Su CH, Chang SC. *Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1436-1439.
16. Wilson AG, de Vries N, Pociot F, di Giovine FS, van der Putte LB, Duff GW. *An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles*. J Exp Med 1993;177:557-560.
17. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. *Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J Suppl 2003;46:5s-13s.
18. Argilés JM, López-Soriano J, Busquets S, López-Soriano FJ. *Journey from cachexia to obesity by TNF*. FASEB J 1997;11:743-751.
19. Takabatake N, Sata M, Inoue S, et al. *A novel polymorphism in secretory phospholipase A2-IIID is associated with body weight loss in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1097-1104.
20. Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosío M. *Hypothesis: does COPD have an autoimmune component?* Thorax 2003;58:832-834.
21. Nathan C. *Points of control in inflammation*. Nature 2002;420:846-852.
22. Löfdahl JM, Wahlström J, Sköld CM. *Different inflammatory cell pattern and macrophage phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients, smokers and non-smokers*. Clin Exp Immunol 2006;145:428-437.
23. Spiteri MA, Clarke SW, Poulter LW. *Isolation of phenotypically and functionally distinct macrophage subpopulations from human bronchoalveolar lavage*. Eur Respir J 1992;5:717-726.
24. Barbosa IL, Gant VA, Hamblin AS. *Alveolar macrophages from patients with bronchogenic carcinoma and sarcoidosis similarly express monocyte antigens*. Clin Exp Immunol 1991;86:173-178.
25. Somoskövi A, Zissel G, Ziegenhagen MW, Schlaak M, Müller-Quernheim J. *Accessory function and costimulatory molecule expression of alveolar macrophages in patients with pulmonary tuberculosis*. Immunobiology 2000;201:450-460.
26. Pons AR, Noguera A, Blanquer D, Saulea J, Pons J, Agustí AG. *Phenotypic characterization of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes in COPD*. Eur Respir J 2005;25:647-652.
27. Carroll MC, Katzman P, Alicot EM, et al. *Linkage map of the human major histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes*. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:8535-8539.

28. Choo SY. *The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications*. Yonsei Med J 2007;48:11-23.
29. Festenstein H, Démanet P. *H-2: Sistema principal de histocompatibilidad del ratón*. En: Turk J, editor. *Inmunogenética fundamental, biología y aplicaciones clínicas de HLA y H-2*. México: El Manual Moderno; 1981. p.127-139.
30. Engelhard VH. *Presentación celular de los antígenos*. Revista Investigación y Ciencia 1994;217:1-13.
31. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, et al. *Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis*. PLoS Genet 2008;4:e1000024.
32. Instituto Anthony Nolan Trust. *Nomenclatura de alelos del sistema HLA*. Fecha de consulta: 12-09-2009. Accesible en: <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>
33. Marsh SG; WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. *Nomenclature for factors of the HLA system, update May 2008*. Tissue Antigens 2008;72:224-226.
34. Suga M, Yamasaki H, Nakagawa K, Kohrogi H, Ando M. *Mechanisms accounting for granulomatous responses in hypersensitivity pneumonitis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1997;14:131-138.
35. Flaherty L. *Major histocompatibility complex polymorphism: a nonimmune theory for selection*. Hum Immunol 1988;21:3-13.
36. Batchelor JR, McMichael AJ. *Progress in understanding HLA and disease associations*. Br Med Bull 1987;43:156-183.
37. Moreno RJ. *Respuesta inmune y mecanismos de autoinmunidad*. México: Limusa; 1996.
38. Alper CA, Larsen CE, Dubey DP, Awdeh ZL, Fici DA, Yunis EJ. *The haplotype structure of the human major histocompatibility complex*. Hum Immunol 2006;67:73-84.
39. Bernard HJ. *Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio*. 9a. ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicine; 1994.
40. Hirata AA, Terasaki PI. *Cross-reactions between streptococcal M proteins and human transplantation antigens*. Science 1970;168:1095-1096.
41. Lilly F. *Mouse leukemia: a model of a multiple-gene disease*. J Natl Cancer Inst 1972;49:927-934.
42. Levine BB, Stember RH, Fotino M. *Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HL-A haplotypes*. Science 1972;178:1201-1203.
43. Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. *The epidemiology and genetics of atopic allergy*. N Engl J Med 1981;305:1551-1559.
44. Kasuga I, Ruan J, Connett JE, Anthonisen NR, Sandford AJ. *Lack of association of human leukocyte antigen-B7 with COPD and rate of decline in lung function*. Respir Med 2005;99:1528-1533.
45. Falfán-Valencia R, Camarena A, Juárez A, et al. *Major histocompatibility complex and alveolar epithelial apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis*. Hum Genet 2005;118:235-244.
46. Aquino-Galvez A, Pérez-Rodríguez M, Camarena A, et al. *MICA polymorphisms and decreased expression of the MICA receptor NKG2D contribute to idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility*. Hum Genet 2009;125:639-648.
47. Camarena A, Juárez A, Mejía M, et al. *Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1528-1533.
48. Choi JH, Lee KW, Kim CW, et al. *The HLA DRB1*1501-DQB1*0602-DPB1*0501 haplotype is a risk factor for toluene diisocyanate-induced occupational asthma*. Int Arch Allergy Immunol 2009;150:156-163.
49. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, Suzuki H, Takaku F. *Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis*. Am Rev Respir Dis 1990;141:1459-1462.
50. Keicho N, Tokunaga K, Nakata K, et al. *Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:846-850.
51. Park MH, Kim YW, Yoon HI, et al. *Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:526-529.
52. Kauffmann F, Kleisbauer JP, Cambon-De-Mouzon A, et al. *Genetic markers in chronic air-flow limitation. A genetic epidemiologic study*. Am Rev Respir Dis 1983;127:263-269.
53. Canónico YC, Larocca NE, Moreno D, De Sanctis JB. *HLA y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*. RFM 2008;31:111-115.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Ramcés Falfán-Valencia,
Laboratorio de HLA, Departamento
de Inmunogenética. Instituto
Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia
Sección XVI. México, D.F., 14080
Teléfono: 52 55 54 87,
extensión 5152
Correo electrónico:
dcb_rfalfanv@hotmail.com