

Susceptibilidad genética a enfermedades infecciosas: un reto para la medicina genómica.

Yudelkis Bénitez Cordero,^I Beatriz Marcheco Teruel.^{II}

En toda circunstancia en que tiene lugar un evento infeccioso en seres humanos hay tres elementos que confluyen para determinar la respuesta clínica: el genoma del individuo, el genoma microbiano y factores ambientales. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en el año 2005, de un total de 58,2 millones de muertes, el 29,7% fue debido a enfermedades infecciosas. Las causas principales de muerte entre las enfermedades infecciosas están determinadas por el VIH/SIDA, enfermedades diarreicas, tuberculosis y malaria en ese orden. En las dos últimas décadas, se han reportado unas 30 enfermedades infecciosas nuevas, mientras que otras afecciones controladas con anterioridad, han resurgido con notable virulencia.

Los efectos del cambio climático, el aumento del fenómeno migratorio que ha propiciado que las enfermedades y condiciones que determinan la salud y la enfermedad hayan dejado de ser patrimonio nacional, la concentración de los ingresos e incremento de la pobreza, las guerras, el debilitamiento o ausencia de infraestructuras sanitarias adecuadas y las actividades de terrorismo, han sido entre otras causas las agravantes que han favorecido la expansión y resurgimiento de enfermedades infecciosas que por su gravedad, las limitaciones para su control, su contribución a la mortalidad y el aumento de los costos asociados a su cuidado y prevención, determinan que se mantengan como un reto para la salud pública.

¿Por qué pensamos que debe existir un componente genético en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas?

La constitución genética individual es uno de los componentes de la compleja interacción entre factores ambientales y genes que regulan la resistencia a las infecciones.

^I Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular e Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Es ampliamente aceptado que las enfermedades infecciosas han constituido una fuerza importante en el proceso de Selección Natural a lo largo de la historia humana. Este supuesto implica que variantes alélicas de determinados genes disminuyen o incrementan la probabilidad de supervivencia ante un ataque infeccioso y en consecuencia, solo una proporción de la población "virgen" o previamente no-expuesta logrará sobrevivir a una infección producida por un nuevo agente patógeno. Si esta hipótesis es correcta, la constitución genética de una población dada deberá diferir antes y después de la exposición a un agente infeccioso que causa serias consecuencias en la morbilidad y la letalidad entre personas que no han alcanzado su capacidad reproductiva completa.

Aunque no es posible realizar investigaciones experimentales con el propósito de probar la hipótesis anterior, existen evidencias dramáticas en la historia relativamente reciente que nos aproximan a dicha verificación experimental. Uno de estos ejemplos lo constituyó la contaminación con una cepa de *M. tuberculosis* de un lote de la vacuna de bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) en Lübeck, Alemania en 1929. De los 251 niños vacunados, 4 no mostraron signos de infección, 72 fallecieron de tuberculosis en el curso de un año a partir de la vacunación y 175 superaron la presencia de la enfermedad. En este caso, el 70% de niños inmunológicamente "vírgenes" a la infección por este patógeno humano, sobrevivieron a la presencia de la infección. Esta alta tasa de sobrevivientes contrasta a su vez con la alta letalidad de este propio agente patógeno entre indios nativos del Norte de América, en quienes se produjo un 90% de fallecidos ante la exposición al mismo, en la segunda mitad del siglo XX.

Un ejemplo más reciente está dado por las tasas de infección con VIH entre aproximadamente 12000 pacientes afectados de hemofilia que recibieron tratamientos con productos derivados de sangre contaminada con VIH entre 1978 y 1984 (en un período en el que no se realizaban estudios de la presencia de VIH entre donantes voluntarios de sangre). Entre el 10%-25% de los individuos tratados se mantuvieron como VIH-negativos y alrededor del 1% de los individuos VIH-positivos, permanecieron con buena salud.

El análisis de las bases genéticas de la susceptibilidad a las principales enfermedades infecciosas es potencialmente el área más difícil en los estudios genéticos relacionados con las enfermedades complejas. No solamente porque son enfermedades altamente poligénicas, sino porque existe una alta heterogeneidad interpoblacional. La epidemiología genética, proporciona evidencias consistentes de que las variaciones genéticas entre las poblaciones humanas contribuye a la susceptibilidad a dichas enfermedades.

Actualmente con el recurso de las nuevas tecnologías de la biología molecular, unido a diseños particulares para el estudio de poblaciones, se ha logrado relacionar más directamente la predisposición a sufrir algunas infecciones con genes específicos.

Recientemente, científicos del Reino Unido y Singapur reportaron una serie de variantes genéticas de un gen denominado *CISH* asociadas con una mayor predisposición a enfermedades infecciosas, como la tuberculosis y la malaria. Los resultados, publicados en *The New England Journal of Medicine*, mostraron una sorprendente relación entre las variantes del *CISH* y un mayor riesgo para padecer la enfermedad. Se han descrito otros genes, como los del sistema HLA, el *TNF-α* y *NRAMP-1*, que confieren mayor susceptibilidad a padecer tuberculosis.

Por otro lado, el primer estudio de asociación relacionado con el genoma de la lepra, el más extenso hasta la fecha en el caso de una enfermedad infecciosa, ha identificado 7 genes (*CCDC122*, *C13orf31*, *NOD2*, *TNFSF15*, *HLA-DR*, *RIPK2* y *LRRK2*) que incrementan la susceptibilidad de un individuo a contraer esa afección.

La variabilidad individual a la infección por VIH, la transmisión, progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento antiviral se han atribuido igualmente a la susceptibilidad genética del anfitrión y en particular se ha relacionado con variantes del gen *CCR5*.

Cuba ha logrado reconocidos avances en la prevención y control de enfermedades infecciosas como el dengue, la tuberculosis, el VIH, así como del tratamiento y prevención de enfermedades parasitarias que avalan el alcance y prestigio internacional de las instituciones que trabajan en esta área. En años recientes nuestros investigadores han reportado que variantes genotípicas del receptor de baja afinidad *FcγIIa* pudieran conferir susceptibilidad a enfermedades mediadas por la formación de inmunocomplejos como, enfermedades autoinmunes e infecciones causadas por organismos encapsulados. Por otro lado una variante polimórfica de este gen se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar fiebre por dengue hemorrágico.

Las investigaciones realizadas apuntan a que determinadas variantes alélicas pueden conferir al ser humano susceptibilidad o resistencia ante determinados patógenos. Estos hallazgos poseen una implicación de largo alcance, porque incrementan la posibilidad de encontrar medicamentos nuevos y efectivos.

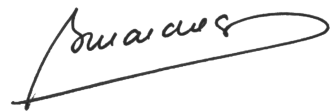
En la ruta de del estudio del papel de los factores genéticos relacionados con el origen y progresión de las enfermedades infecciosas se han aportado cada vez más evidencias en años recientes, pero se requiere una mejor definición de la magnitud de la contribución de los mencionados factores genéticos, incluyendo además su papel en el origen de las inmunodeficiencias primarias, en las que mutaciones monogénicas producen amplia susceptibilidad a las infecciones tanto a nivel individual como de poblaciones.

La mayor parte del conocimiento de la genética humana hasta hoy está basado en el estudio de las enfermedades hereditarias clásicas, sin embargo en la práctica clínica se demanda cada vez más la necesidad de esclarecer el papel de la variación genética en la etiología de un gran número de afecciones de alta prevalencia, morbilidad y mortalidad, en las que originalmente no se consideraba la posible implicación de factores genéticos y es que en el origen y evolución de la mayoría de las enfermedades humanas está expresada la acción combinada de genes y medio ambiente.

Dra. Yudelkis Bénitez Cordero

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Yudelkis Bénitez' with a stylized flourish at the end.

Dra. CM. Beatriz Marcheco Teruel

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Beatriz Marcheco' with a long horizontal stroke at the end.

Genetic susceptibility to infectious diseases: A challenge for genomic medicine.

Yudelkis Bénitez Cordero,^I Beatriz Marcheco Teruel.^{II}

Every time an infectious disease occurs in a human being, there are three elements that determine the clinical response: the genome of the individual, the microbial genome and environmental factors. According to the World Health Organization, in 2005 from a total 58,2 million deaths 29,7% of them were due to infectious diseases. The main causes of death among infectious diseases, in decreasing order of importance, are due to HIV/AIDS, diarrheic diseases, tuberculosis and malaria. In the last two decades, 30 new infectious diseases have been reported, while other diseases previously controlled have reappeared with a surprising virulence.

The effects of climate change, the increase in migratory phenomena, that have favored the diseases and conditions determining health and sickness to cease being a national patrimony, the incomes concentration and the increase of poverty, wars, weakening or absence of adequate sanitary structures and terrorism, have been, among other causes, the factors favoring the expansion and reappearance of infectious diseases. Due to their graveness, the limitations for their control, their contribution to mortality and the increase in costs for their care and prevention have determined the fact that these infectious diseases are a challenge for public health.

Why do we think a genetic component must exist in infectious diseases?

The individual genetic constitution is one of the components of the complex interaction among environmental factors and genes that regulate the resistance to diseases.

The criterion that infectious diseases have been an important force in the Natural Selection process along human history is a largely accepted fact. This assumption implies that allelic variants of certain genes decrease or increase the survival probability to an infectious attack and that, due to this, only a proportion of the "virgin" or previously unexposed population will be able to survive an infection produced by a new pathogen agent.

^I Medicine Doctor, 1st degree Specialist in Clinical Genetics. National Center of Medical Genetics.

^{II} Medicine Doctor, PhD, 1st and 2nd degree Specialist in Clinical Genetics, Full profesor and Full researcher. National Center of Medical Genetics.

If this hypothesis is correct, the genetic constitution of a given population shall differ before and after being exposed to an infectious agent that causes serious consequences regarding morbidity and lethality among persons that have not yet reached their full reproductive capacity.

Although it is not possible to carry out any experimental research aimed at demonstrating the previous hypothesis, there are dramatic evidences in the relatively recent history that approach the said experimental verification. One of these examples was the contamination of a lot of *Calmette-Guérin* (BCG) bacillus vaccine in Lübeck, Germany in 1929 with a *M. tuberculosis* strain. Four of the 251 children that were vaccinated did not show any signs of infection, 72 died of tuberculosis within a year after the vaccination and 175 overcame the disease. In this case, 70% of the children immunologically "virgin" to the infection of this human pathogen survived the disease. This high survival rate contrasts with the high lethality of this same pathogen among Native Americans, where 90% of those exposed to the pathogen died in the second half of the twentieth century.

A more recent example involves the high infection rates of nearly 12 000 hemophilic patients that were treated with HIV contaminated blood between 1978 and 1984, a time when no HIV detection studies were carried out among voluntary blood donors. From 10% to 25% of the patients treated kept being negative HIV and nearly 1% of the positive-HIV remained healthy.

The analysis of the genetic bases of susceptibility to the main infectious diseases is probably the most difficult area of genetic studies related to complex diseases. Not only because they are highly polygenic diseases, but also because there is a high interdemographic heterogeneity. Genetic epidemiology provides consistent evidences supporting the theory that genetic variations among human populations contribute to the susceptibility to such diseases.

At present, resorting to the new molecular biology technologies, together with particular designs of populations study, it has been possible to relate specific genes with the predisposition to suffer some specific infections.

Recently, scientists of the United Kingdom and Singapur reported various genetic variants of the *CISH* gene associated to a greater predisposition to infectious diseases such as tuberculosis and malaria. The results, published in *The New England Journal of Medicine*, showed a surprising relation among *CISH* variants and a greater risk to suffer the disease. Other genes, providing a greater susceptibility to tuberculosis, such as the ones of the HLA system, the *TNF- α* and *NRAMP-1*, have also been described.

Besides, the first association study related to the leprosy genome, the most extensive to date for an infectious disease, has identified 7 genes (*CCDC122*, *C13orf31*, *NOD2*,

TNFSF15, *HLA-DR*, *RIPK2* and *LRRK2*) that increase the susceptibility of an individual to suffer the disease.

The individual variability to HIV infection, transmission, progression and response to the antiviral treatment of the disease, have also been attributed to the genetic susceptibility of the host and, particularly, have been related to variants of the *CCR5* gene.

Cuba has achieved well-known advances in the prevention and control of infectious diseases, such as the dengue fever, tuberculosis, HIV, as well as the treatment and prevention of parasitic diseases, all of which endorses the scope and international prestige of the institutions researching in this area. In recent years our researchers have reported that genotypic variants of the low-affinity *FcγIIa* receptor might grant susceptibility to diseases favored by the formation of immune complexes, such as self-immune diseases and infections caused by encapsulated organisms. On the other side, a polymorphic variant of this gene has been associated to a smaller risk of developing hemorrhagic dengue fever.

The researches carried out suggest that certain allelic variants may grant the human being susceptibility or resistance to certain pathogens. These findings represent implications on the long run because they increase the possibility of developing new and more effective drugs.

Along the route of studying the genetic factors role, much evidence have been provided in recent years related to the origin and progression of infectious diseases, but a better description of the contribution of the said genetic factors is still required, also including their role in the origin of primary immunodeficiencies, where monogenic mutations produce a large susceptibility to infections in both, individual and demographic levels.

Most of the present knowledge of human genetics is based on the study of classical hereditary diseases. Nevertheless, in clinical practice it is every time more evident the need to clear up the role of genetic variations in the etiology of a great number of high prevalence, morbidity and mortality diseases, in which the possible implication of genetic factors has not been originally considered, although in the origin and evolution of most of human diseases, the combined action of genes and environment is embodied.

Dra. Yudelkis Bénitez Cordero

Dra. CM. Beatriz Marcheco Teruel

