



Factores genéticos en la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Janeth Moreno Almeida, Nestor Spinel Bejarano, Byrón Piñeres. Estudiantes, Facultad de Medicina. Edgar A. Sánchez Morales, Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Línea de Profundización en EPOC

SUMMARY

Understanding of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been enhanced by the contribution of genetics in the last two decades. COPD is a condition characterized by slowly progressive limitation to air flow during a period of years. It constitutes the first cause of morbidity in U.S. and it is also the fourth cause of death in this country. This paper is a theoretical review of the current concepts on COPD as well as the new genetic topics on the disease.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la fisiopatología de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, EPOC, hay un tema poco estudiado, el cual ha comenzado a cobrar fuerza en las dos últimas décadas y es la relación entre la genética y el desarrollo de la EPOC. La EPOC está caracterizada por la limitación crónica al flujo aéreo que progresa lentamente años, es irreversible, constituye la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos y es la mayor causa de morbilidad en ese país. El siguiente artículo es una revisión teórica de lo que actualmente se conoce, investiga y plantea sobre los aspectos genéticos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Figura 1).

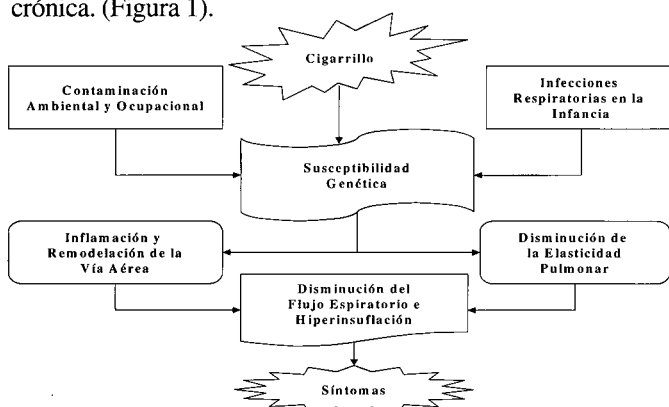


Figura. 1 Mecanismos patogénicos en la EPOC. El humo del tabaco juega un rol preponderante en la patogénesis de la enfermedad en conjunto con otros factores de riesgo.

Herencia Genética

El estudio de los factores genéticos que influyen en la EPOC ha

sido difícil, ya que no presentan un patrón de transmisión de la herencia de tipo Mendeliano, por lo que no se pueden utilizar los estudios de clonación posicional para el aproximamiento y se está trabajando desde la existencia de múltiples genes (poli genético) involucrados en la patogénesis de la EPOC, que a su vez estarían actuando a niveles diferentes de las vías aéreas y de la función pulmonar. Un factor que se ha sumado es la misma complejidad de la enfermedad en sí y lo poco que se entiende y conoce a nivel molecular. (1).(Figura. 2).

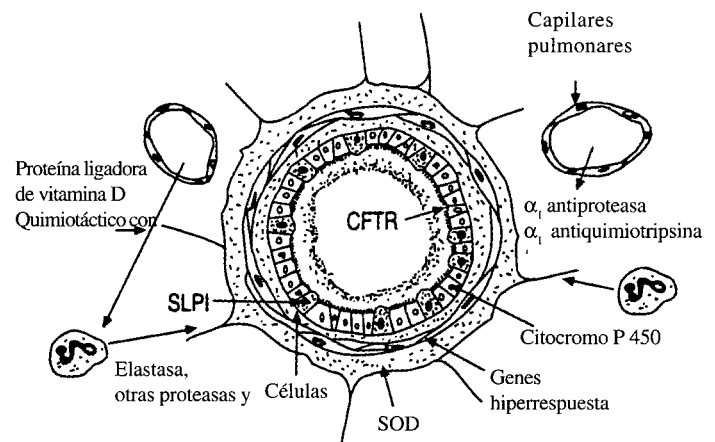


Figura No. 2. Las mutaciones genéticas pueden influir en el desarrollo de la EPOC; Alfa-1-antitripsina, Alfa-1-antiquimiotripsina y alfa-2-macroglobulina pueden inhibir proteasas de células inflamatorias. Su deficiencia o mala función podrían incrementar la actividad proteolítica sobre el parénquima pulmonar visto en el enfisema pulmonar. El citocromo P450 presente en las vías aéreas podría encontrarse aumentado en su actividad incrementando así la posibilidad de cáncer de pulmón y la inflamación vista en la EPOC. Las mutaciones del gen de la fibrosis quística CFTR se asocia a la presencia de bronquiectasias. Las variantes de la proteína ligadora de Vitamina D tienen influencia en la susceptibilidad a la EPOC.

Un punto de inicio para trabajar este tema han sido los estudios en los cuales se ha encontrado un incremento de la EPOC en grupos familiares (2), al igual que entre gemelos, permitiendo demostrar una susceptibilidad genética. Hay estudios que trabajan en la epidemiología genética de la EPOC, la mayoría de ellos con pacientes en los cuales hay una severa disminución del VEF_1 . Recientemente se realizó un estudio que excluía a quienes tuvieran deficiencia en la $\alpha 1$ -AT (3), pero tenían una edad temprana de instauración de la enfermedad, se estudiaron sus familiares en primer y segundo grado para evaluar el porcentaje de caída en el VEF_1 en ellos, con un grupo control de igual edad y exposición al cigarrillo similar al grupo de estudio; se encontró una alta prevalencia de mujeres con EPOC severo de instauración temprana (antes de los 53 años), algo nuevo frente a lo reportado en otros estudios, pero no se pudo establecer claramente el por qué de esta etiología en el sexo femenino; los familiares en primer grado de los pacientes con EPOC que eran fumadores o exfumadores tenían valores menores significativos en el VEF_1 y en la relación VEF_1/CVF que los controles fumadores o exfumadores, siendo el punto estimado de riesgo relativo para los primeros en 2.7 cuando el VEF_1 era menor del 80% y 3.1 cuando el VEF_1 era menor del 60%. Entre los fumadores, se encontraron tasas mayores de tos y bronquitis crónica en los familiares en primer grado de los pacientes con EPOC con respecto a los controles, confirmando una vez más una interrelación entre la genética y el medio ambiente, pero quedaron también por definir los mecanismos responsables de la pérdida de la función pulmonar en los pacientes del grupo.

Ha sido difícil encontrar los genes, la mayoría de veces la búsqueda se ha hecho partiendo de un gen candidato, el cual ya está identificado y del que se cree puede tener un papel en la patogénesis de la EPOC, este proceso necesita una comprensión de los mecanismos de la enfermedad a nivel molecular, siendo este el punto que más dificulta los avances en este campo; se realizan estudios de asociación del tipo casos y controles para confirmar o descartar la relación y actividad del gen dentro de la EPOC. El proceso anterior involucra la identificación de los productos del gen que se relacionan claramente con la patogénesis y una revisión del polimorfismo genético en la codificación de las proteínas del gen, otra de las debilidades de este tipo de aproximación es que solo se puede hacer con los genes conocidos hasta el momento.

Deficiencia de alfa-1-Antitripsina

Con base en el proceso explicado anteriormente es que han surgido varios genes candidatos de tomar parte en la fisiopatología de la EPOC, el primero planteado, más estudiado y actualmente aceptado es la variación homocigota ZZ, conocida como variante Z en la $\alpha 1$ -Antitripsina (1), una antiproteasa producida por el hígado a nivel de los hepatocitos por expresión codominante de un gen en el cromosoma 14,

loci Pi; los niveles normales oscilan entre 126 a 226 mg/dl, se produce también en los macrófagos pulmonares, es un inhibidor competitivo de la elastasa de los neutrófilos, la forma Z hace que tenga una función deficiente, permitiendo el daño de el tracto respiratorio inferior, destruyendo las paredes del alveolo y concluyendo en un enfisema panacinar, con disminución de la expansibilidad, obstrucción espiratoria e hiperinflación pulmonar, lo cual lleva a una disminución de la función pulmonar, esta a su vez es una variante rara dentro de la población. Con respecto a esta antiproteasa se planteo que los pacientes heterocigotos MZ, en los cuales se disminuye al 60% la $\alpha 1$ -Antitripsina, podrían desarrollar enfisema pulmonar y EPOC, pero los estudios han sido poco válidos debido al número limitado de pacientes. (Figura 3)

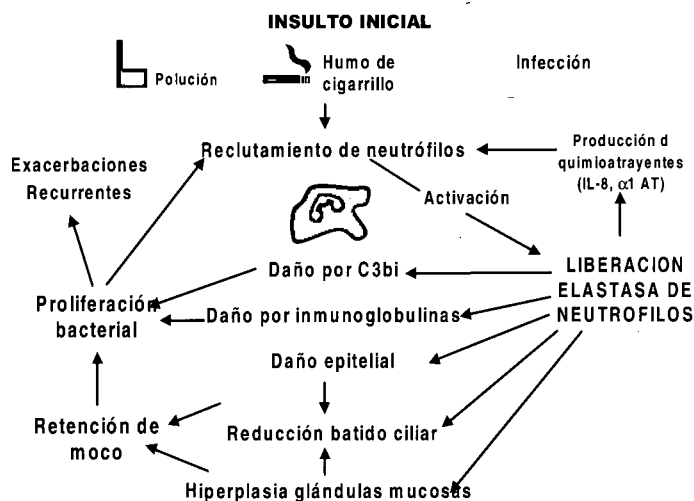


Figura 3. Importancia de los neutrófilos como liberadores de elastasa involucrada en la patogénesis de la bronquitis. Puede observarse la clara relación de eventos que llevan al daño de la mucosa y la presencia de exacerbaciones de la enfermedad.

La función de la $\alpha 1$ -antitripsina (A1-AT) es inhibir la actividad de la elastasa, principalmente de la elastasa leucocitaria humana (ELH), que se encuentra en altas concentraciones dentro de los gránulos azurofilos de los neutrófilos y dentro de los gránulos peroxidasa-positivos de los monocitos pro inflamatorios. Esta enzima es base en la defensa del huésped contra los microorganismos, miembro de la familia de las proteasas tipo serpinas, la cual es secretada por los neutrófilos durante la respuesta inflamatoria, es el mayor componente de la actividad elastolítica en el pulmón y estimula potentemente la secreción de moco, IL-8, catepsina G y proteinasa 3. Se ha encontrado en el esputo tanto purulento como mucoso de pacientes con bronquitis crónica (4), se cree que induce metaplasia en las células secretoras del tracto respiratorio al igual que la catepsina G, también se ha encontrado en el esputo a la catepsina B, la cual incrementa la purulencia de este, se encuentra como una pro enzima que se activa por la elastasa, por último se han encontrado metaloproteinasas en el esputo,

siendo aún así la elastasa la predominante en la hipersecreción del moco. La elastasa sola es suficiente para producir el clivaje de la A1-AT, se piensa que su presencia interfiere con la respuesta del huésped a la infección, primero, causa producción de moco que puede servir como cultivo a las bacterias, segundo, el efecto sobre la función ciliar retrasa la limpieza por medio del transporte mucociliar y por último tiene un efecto directo en la fagocitosis del organismo por que cliva a las inmunoglobulinas y el receptor C3bi del neutrófilo.

La A1-AT tiene una estructura que le permite hacer cambios conformacionales y esto le permite convertirse en el inhibidor de proteasas predominante en el plasma humano.

Las metaloproteinasas son una familia de endopeptidasas que son capaces de romper los constituyentes de la matriz extracelular, incluyendo el colágeno, elastina, proteoglicanos, laminina y fibronectina, son producidas por los macrófagos y los neutrófilos, ellas contribuyen en la patogénesis del enfisema pulmonar, al interactuar con las elastasas producen una destrucción alveolar progresiva e irreversible (5).

La movilidad de las serpinas les permite atrapar las proteasas marcadas con un enlace entre la proteína y el inhibidor, siendo la forma en que circula este complejo, también tienen mecanismos para la modulación de la actividad inhibitoria, la desventaja de su movilidad es que las hace más vulnerables a mutaciones disfuncionales (6).

La mutación resulta en una síntesis normal de la A1-AT, pero solo se secreta un 15%, el 85% restante es bloqueada en la vía terminal de secreción del hepatocito, la mayor parte de la proteína bloqueada es degradada, pero alguna se acumulan en forma de inclusiones intracelulares. El fenómeno de dimerización en la A1-AT es el primer paso en la cascada de eventos que producen polímeros de A1-AT (7), los cuales se precipitan en el retículo endoplasmático, hay una agregación que se considera la causa predominante del daño hepático. (8), el almacenamiento dentro del hepatocito se acelera durante estados febriles y en enfermedades infecciosas y el hígado es incapaz de controlar el proceso de daño después de que este ha dado inicio. Se ha demostrado también que los pacientes con enfermedad hepática tienen anomalías en la inmunomodulación y una activación anormal de la cascada del complemento (7).

En el tratamiento médico se estimula la biosíntesis de la proteína inhibitoria y no se promueve la liberación dentro de la circulación, lo cual incrementa la agregación intracelular agravando el daño hepático.

Otra manifestación sistémica de la deficiencia de A1-AT son los síndromes vasculíticos como la paniculitis necrotizante, enfermedad de rara presentación, pero secuela establecida en

la deficiencia, al igual que la glomerulonefritis membranoproliferativa.

Los niveles plasmáticos de A1-AT son controlados por un grupo de alelos codominantes, los individuos con el fenotipo PiZZ tienen niveles de un 10-20% de los normales, siendo además reportado como el otro factor de riesgo el ser fumador, el cigarrillo aumenta los niveles de la actividad proteolítica en el alveolo, ya que los macrófagos liberan quimiotácticos para los neutrófilos y a la vez estimulan la liberación de proteasas por el neutrófilo (9), por lo cual terminan desarrollando enfisema pulmonar, pero no se han aclarado los factores de riesgo en pacientes que no son fumadores. Los eventos proteolíticos asociados con la degranulación de los neutrófilos son marcadamente anormales en los individuos con fenotipo PiZZ y así contribuye directamente a aumentar el riesgo de lesión en el tejido pulmonar (10), en estos mismos individuos la $\alpha 2$ macroglobulina, el otro gran inhibidor de la ELH circulante se encuentra en concentraciones bajas en el plasma cuando se compara con la $\alpha 1$ -AT en ellos.

La polimerización espontánea de la A1-AT dentro del pulmón va a incrementar la susceptibilidad de los tejidos al ataque proteolítico (11).

En Suecia se elaboró un estudio para detectar otros factores de riesgo como son la edad y la exposición laboral a irritantes pulmonares con respecto a la función pulmonar (12).

Dentro de los resultados los pacientes menores de 50 años parecían tener función pulmonar normal, pero en mayores de 50 años se encontró una considerable variación en el porcentaje del VEF₁, por lo tanto los pacientes no fumadores con disminución de la A1-AT están en riesgo de deteriorar su función pulmonar con el aumento de la edad, al igual que con la presentación de sintomatología asmática.

De la misma forma en los no fumadores mayores de 50 años la función pulmonar fue más pobre en aquellos que fueron expuestos a irritantes, definiéndose como un factor de riesgo independiente para la disminución en la función pulmonar dentro de este grupo de edad.

Al presentarse variaciones en la codificación del gen del A1-AT se encuentran sujetos heterocigotos en el loci Pi, como se mencionó anteriormente; uno de los fenotipos es el PiSZ al cual se le ha buscado una relación con la predisposición para desarrollar una EPOC, los fenotipos que se consideran relevantes son los que se presentan con una reducción de 35% en los niveles de A1-AT, el estudio que buscaba esta asociación se llevó a cabo en España con un grupo de 702 pacientes con diagnóstico de EPOC y como grupo control se utilizaron 15400 neonatos de la misma región en los cuales se buscaba analizar la prevalencia de deficiencia de A1-AT, los resultados no informaron que presentar el fenotipo PiSZ incrementara el riesgo de EPOC, pero confirmaron lo

planteado acerca de la asociación entre el fenotipo PiZ y la susceptibilidad para presentar una EPOC (13).

El diagnóstico temprano de la deficiencia de A1-AT es importante para prevenir la progresión de la enfermedad, complementado con dejar de fumar. Muchos pacientes con esta deficiencia son tratados inicialmente como asma o bronquitis crónica por lo cual en algún momento se planteó como ayuda diagnóstica la medición de la capacidad de difusión pulmonar al CO (DLCO) para un diagnóstico de enfisema; la prueba es sensible cuando se presenta un enfisema severo, pero poco útil cuando la enfermedad está en un estadio inicial o intermedio (14).

Dentro de un estudio en el que se buscaba confirmar la correlación entre niveles bajos de A1-AT y la capacidad de difusión al monóxido de carbono (DLCO), se encontró que no hay correlación, que la DLCO estaba normal cuando había una marcada disminución de la A1-AT por lo cual no era confiable para descartar el diagnóstico de enfisema en pacientes jóvenes con síntomas respiratorios y se recomendó practicar niveles de A1-AT en pacientes con obstrucción respiratoria anormal para su edad o historia de exposición pesada a cigarrillo, ya que la presencia de sibilancias e hiperreactividad bronquial son comunes en pacientes con deficiencia de A1-AT y un diagnóstico erróneo aumenta la morbimortalidad en ellos. La OMS ha recomendado la medición de los niveles séricos de A1-AT, en pacientes adolescentes o jóvenes con alteración de su función respiratoria para mayor control de su patología si se encuentra deficiencia, debido a que el tiempo transcurrido entre la primera presentación de los síntomas respiratorios y el diagnóstico de deficiencia de A1-AT es alrededor de 7.2 años (15), confirmando porque esta enfermedad es poco reconocida por los médicos en general adicional a que sus terribles implicaciones genéticas en la familia no se pueden evitar.

La deficiencia severa de A1-AT se ha asociado con una corta sobrevivencia, con un cálculo de un 37% de mortalidad aproximada en un seguimiento de 14 años, en otro estudio el 14% murió en un lapso de cuatro años con una media de vida de 53 años, también se ha calculado en este grupo de pacientes cuanto se disminuye su VEF₁/año encontrándose en los fumadores una disminución de 132 ml/año, 58 ml/año en los exfumadores y 86 ml/año en nuevos fumadores (15).

La α 1-antiquimiotripsina

La α 1-antiquimiotripsina (α -1-ACT), una enzima inhibidora de proteasas de serina y reactante de fase aguda, se ha estudiado para buscar la relación con la EPOC. Las mutaciones Pro-Ala y Leu-Pro encontradas por Poller y colaboradores en poblaciones alemanas en un porcentaje de 4% y 3% respectivamente en pacientes con EPOC, abrió la posibilidad para este planteamiento,

pero no ha sido posible encontrarla en otras poblaciones como la canadiense. La proteína mutada tiene una forma alterada isoeléctrica y una función deficiente.

Regulador Transmembrana de la Fibrosis Quística

El regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) permite la formación de canales de cloro en la superficie apical de las células epiteliales y está intrínsecamente involucrado en el control de las secreciones de la vía aérea. Una deficiencia homocigótica en esta proteína es la que produce la fibrosis quística, en la cual se encuentran niveles elevados de cloro en el sudor adicional a establecer una enfermedad pulmonar obstructiva temprana, por lo anterior se trató de encontrar una relación con la EPOC, la cual no se encontró, hallándose solamente una relación de los heterocigotos para la mutación $\Delta F508$ con una predisposición a desarrollar bronquiectasias diseminadas e hipersecreción bronquial (1).

Estrés Oxidativo y Cigarrillo

El estrés oxidativo el cual se ha observado incrementado en los pacientes con EPOC es debido a oxidantes exógenos como los del humo de cigarrillo en los fumadores, ya que incrementa los oxidantes alveolares (2). Los oxidantes inactivan la A1-AT por la oxidación de los residuos metionil en los sitios activos del complejo enzimático y otros inhibidores de proteasas como el Inhibidor de la secreción de leucoproteasas. El cigarrillo daña directamente componentes de la matriz extracelular como la elastina y el colágeno o modifica la matriz para hacerla más susceptible al ataque de las proteasas. El cigarrillo induce una forma de enfisema en el cual el mecanismo difiere al de la deficiencia de A1-AT solamente en que es funcional y no un defecto hereditario cuantificado en la actividad antielastasa del pulmón (9). Así como los oxidantes pueden inactivar a las antiproteasas, los antioxidantes pueden ser inactivados por las proteasas, los antioxidantes transforman los radicales libres en especies menos reactivas (Figura 4) (17).

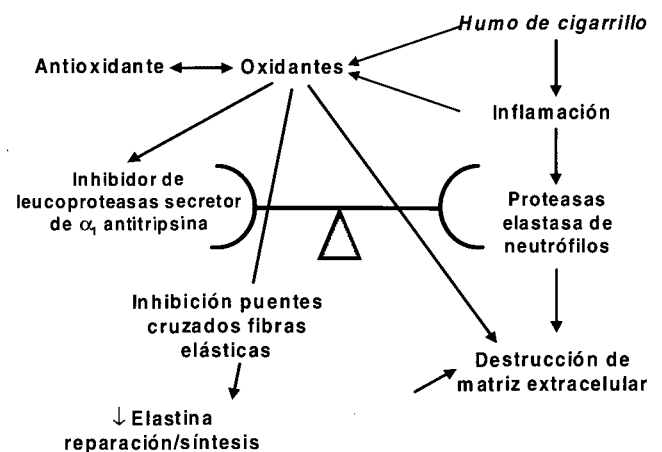


Figura No. 4. Balance de proteasas y oxidantes.

Enzimas de Detoxificación

Los xenobióticos son todas aquellas sustancias químicas externas, ajenas al cuerpo como los fármacos, carcinógenos y químicos; se metabolizan en el hígado aunque algunos se excretan sin cambios.

El polimorfismo genético en enzimas xenobióticas puede tener un papel en la susceptibilidad individual a la oxidación relacionada con la enfermedad pulmonar, fue por esto que Smith y Harrison investigaron el polimorfismo de la epóxido hidrolasa microsomal (EHM) (17), enzima importante en el metabolismo xenobiótico (18), que actúa en el metabolismo de primer paso de los epóxidos intermedios altamente reactivos. La presencia de una mutación en esta enzima resulta en un alelo lento y la presencia de otra mutación en un alelo rápido, el estado homocigoto para el alelo lento resulta en una actividad lenta de la epóxido hidrolasa microsomal (EHM), esto trae consecuencias ya que este sistema enzimático interviene en el metabolismo intermedio del epóxido, así los metabolizadores lentos van a experimentar un mayor estrés oxidativo ante el cigarrillo, exposición ocupacional a solventes y polución que inducen cambios macromoleculares, celulares y tisulares severos por medio de efectos citotóxicos, promoción primaria de eventos genotóxicos y terminar desarrollando enfermedad pulmonar en especial EPOC del tipo enfisema. Está enzima se expresa fuertemente en las células del epitelio bronquial. En el metabolismo xenobiótico actúan dos tipos de enzimas principalmente (figura 5)

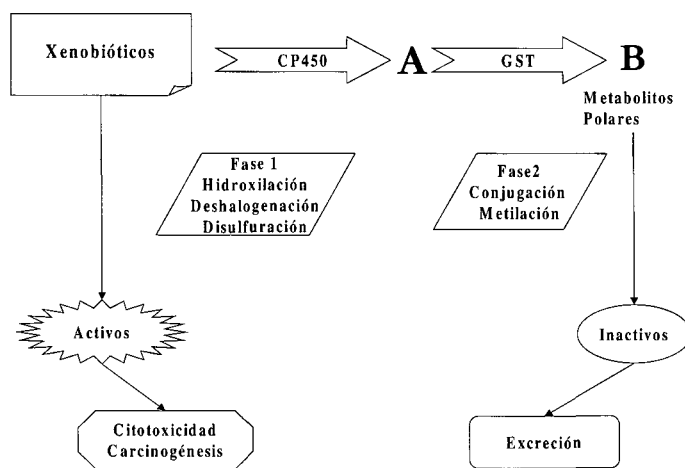


Figura No. 5. Metabolismo de los Xenobioticos.

En la primera fase la citocromo p450 media el metabolismo oxidativo por un proceso de hidroxilación, en esta enzima se ha evidenciado un polimorfismo. En esta fase también se presentan reacciones de desaminación, deshalogenación, disulfuración, epoxidación, peroxigenación y reducción, la citocromo p450 tiene varias isoformas, la isoforma CYP1A1 está implicada en el metabolismo de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH),

que a nivel pulmonar intervienen en la conversión de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) inactivos inhalados al fumar a carcinógenos activados por reacciones de hidroxilación, una mutación de punto en el exón 7 del gen CYP1A1 produce un alelo con alta actividad en los casos que se encuentra una asociación de cáncer pulmonar y enfisema, pero no cuando cada entidad se presenta sola (19), la susceptibilidad a enfermedades pulmonares conferida por el polimorfismo en este gen, parece ser un evento temprano que sucede antes de que se separe la respuesta inflamatoria que lleva a mutagénesis. En la segunda fase intervienen dos tipos de reacciones, por enzimas de conjugación con ácido glucorónico, sulfato, acetato, glutatión, ciertos aminoácidos o por metilación, las cuales son específicas y convierten los productos de la fase uno en metabolitos polares de tal forma que se facilite la excreción, un ejemplo es la glutatión-S-transferasa, un tripéptido de ácido glutámico, cisteína y glicina, son una superfamilia de enzimas involucradas en la conjugación de un amplio rango de sustratos electrofílicos con glutatión para facilitar la detoxificación y la excreción, existen por lo menos cinco familias diferentes, cuatro son citosólicas (GST P, A, M y T) y al menos una es microsomal (20), es producida en el citosol de los hepatocitos, tiene una gran diversidad y a la vez son específicas para los diferentes sustratos. Su función es detoxificar los epóxidos los cuales son productos de la acción de ciertas monooxigenasas sobre sustratos procarcinógenos, al igual la epóxido hidrolasa, la cual puede ejercer un efecto protector contra ciertos carcinógenos por lo cual esta última enzima juega un papel importante en la prevención de la lesión pulmonar causada por el cigarrillo. Si no se conjugan, los tóxicos quedarían libres para combinarse por valencia con el DNA y RNA o proteínas celulares y así causar daño grave a la célula, si la concentración de glutatión-S-transferasa en un tejido como el hepático se reduce, se puede demostrar que ese tejido es más susceptible a la lesión por varios compuestos químicos. Otras funciones son participar en la descomposición del peróxido de hidrógeno potencialmente tóxico en la reacción catalizada por la glutatión peroxidasa, la cual es un reductor intracelular importante, se genera glutatión oxidado que después es reducido por la glutatión reductasa donde se utiliza NADPH.

Glutation-S-transferasa y pulmón

El glutatión es un tripéptido de tiol que actúa como antioxidante intracelular y extracelular en el pulmón, es a su vez regulada por la proteína activada 1 (PA1) y los elementos de respuesta antioxidante, es modulado por oxidantes, antioxidantes y antiinflamatorios en las células pulmonares, por lo cual tienen control en los procesos proinflamatorios. El consumo crónico de cigarrillo aumenta el glutatión en el epitelio pulmonar por inducción a través de carcinógenos como hidrocarburos aromáticos y benzo pireno (20), pero en estados agudos se encuentra disminuido, su función es proteger contra los oxidantes, compuestos electrofílicos y xenobióticos. En el proceso de su

síntesis, durante la transcripción es sensible a los factores oxidantes como la PA1, la cual juega un papel principal en los procesos proinflamatorios estimulando la transcripción de genes de citoquinas y la sobrerregulación de genes protectores antioxidantes .

La síntesis del glutatión es dependiente de ATP , Mg²⁺ y los aminoácidos glicina, glutamato y cisteína (es el sustrato que limita el proceso), es controlada por la gamma-Glutamylcisteína sintetasa (gama-GCS) y la retroalimentación es hecha por la Glutathione sintetasa (GSH sintetasa). Los niveles de glutatión son de 6.1-17.5 nmol/mg de pulmón. El glutatión extracelular protege al macrófago alveolar, células epiteliales pulmonares y células endoteliales del pulmón del estrés oxidativo y ayuda a mantener funcional el surfactante pulmonar, la fuente del líquido extracelular es por difusión del plasma, el LEC oxidado estimula a las células a retener glutatión y el LEC reducido promueve la liberación, en este proceso las células alveolares del tipo II juegan un papel importante. El AMPc y el calcio liberados durante la inflamación pueden inhibir la síntesis de glutatión a nivel translacional., es así como el estrés oxidativo primario disminuye los niveles de glutatión para luego aumentar los niveles del mismo a nivel intracelular como un mecanismo de protección ante el estrés oxidativo.

Entre un 10-20% del glutatión intracelular está en la mitocondria, la cual se encarga de regular los radicales de oxígeno, por esto una disminución en los niveles de glutatión mitocondrial lleva a una lesión pulmonar, se conoce que entre más glutatión se encuentra en un fluido de un lavado broncoalveolar, hay una mayor disminución del VEF1 del paciente y es así como en las exacerbaciones agudas de la EPOC disminuyen la capacidad antioxidante en el plasma (21).

Los xenobióticos tienen tres tipos generales de acción: La lesión celular por fijación covalente de macromoléculas celulares a metabolitos reactivos de xenobióticos, segundo, la especie reactiva de un xenobiótico puede unirse a una proteína, modificándola y alterando su antigenicidad llegando a actuar como un hapteno, así los anticuerpos resultantes pueden lesionar la célula por varios mecanismos inmunológicos que perturban en forma masiva los procesos bioquímicos normales. Tercero, ayudan a determinar si un compuesto se vuelve carcinógeno o es detoxificado (18,21).

Un polimorfismo en la glutatión S transferasa, consistente en una delección parcial de la clase m de esta familia fue encontrada más frecuentemente en pacientes con enfisema y está presente a la vez en el 50% de la población pudiendo incrementar el estrés oxidativo (20).

Dentro de un estudio llevado a cabo en Japón (22) se planteó

la relación que podía existir entre el polimorfismo en la Glutathione S transferasa P1 (GSTP1) y los pacientes con EPOC, el GSTP1 es parte importante de la defensa celular por su capacidad de detoxificar diferentes sustratos tóxicos en los fumadores; el polimorfismo encontrado en la posición 105, hablándose del genotipo 105Ile, el cual fue encontrado más frecuentemente en el grupo de pacientes con EPOC del estudio, hace posible que la GSTP1 juegue un rol importante en la detoxificación local de xenobióticos en el pulmón como el epóxido hidrolasa microsomal mEPHX, el citocromo P450 y el factor de necrosis tumoral.

Estrés oxidativo, antioxidantes extracelulares y pulmón

Existen especies de oxígeno reactivo producidas endógenamente, los radicales libres son átomos o moléculas que tienen uno o más electrones sin neutralizar, su tendencia natural a adquirir o ceder un electrón de otras sustancias los vuelve sumamente reactivos; algunos de ellos son el peróxido de hidrógeno, el radical libre de hidroxilo y el superóxido, el cual es producido por los neutrofilos para la lisis de bacterias, también se produce cuando las flavinas reducidas son reoxidadas de modo univalente por el oxígeno molecular, la superóxido dismutasa extracelular (SOD EC) degrada los aniones de superóxido y es el mayor antioxidante extracelular en el pulmón (16), aún así ningún polimorfismo hasta el momento encontrados en el gen de la SOD EC se ha podido relacionar con la EPOC, quedando aún variables del gen por identificar.

Proteína Ligadora de Vitamina D

La proteína transportadora de vitamina D (1,16), la cual liga también endotoxinas, es capaz de aumentar la actividad quimiotáctica del factor C5a del complemento y puede actuar como un factor activador del macrófago ejerciendo un papel importante en la intensidad de la reacción inflamatoria; tiene varias isoformas y la 1F fue significativamente mayor en los pacientes con EPOC, el genotipo que contiene los dos alelos (16) tiene un efecto protector, todo lo anterior fue encontrado en un solo estudio y requiere ser confirmado en otros.

Antígenos de Grupos Sanguíneos

En un momento tuvo bastante interés el planteamiento de la relación entre los antígenos de los grupos sanguíneos y la EPOC (16). Los grupos sanguíneos son glicosyl transferasas involucradas en la formación de mucopolisacáridos por las células epiteliales que afectan la adhesión a agentes infecciosos, al comienzo un primer estudio encontró una asociación con el antígeno A, confirmado en un estudio longitudinal de cinco años la disminución de la función pulmonar comparado con otros grupos no A, pero otros

estudios no lo han podido confirmar la asociación de alelos ABO y función pulmonar. También se ha relacionado con un estado secretor de antígenos de grupo sanguíneo el cual es determinado por un gen dominante en el cromosoma 19q, teniendo los no secretores un riesgo aumentado de EPOC y una función pulmonar pobre con el incremento de la edad.

Algunas otras asociaciones que se han investigado son la disminución de la IgA, los HLA clase I (23), las haptoglobinas, no pudiéndose encontrar una relación concreta con la EPOC, planteándose que al ser un proceso poligenético el que interviene en la EPOC y estudiarse cada gen aislado sin las interacciones que tiene dentro del proceso con los otros genes se sesgan los resultados y no se deben descartar del todo para futuras investigaciones (16,23,24).

Factor de Necrosis Tumoral

Dentro de las nuevas hipótesis que se viene trabajando en los últimos años y que han generado controversia, es el polimorfismo del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) que parece aumentar el riesgo de bronquitis crónica. El TNF- α es una citoquina proinflamatoria y es reconocido como un mediador importante de los eventos inflamatorios en el pulmón, además induce estrés oxidativo y generación de radicales libres, también promueve la proliferación de músculo liso bronquial y altera su función. En pacientes con bronquitis crónica contribuye a la remodelación del músculo liso bronquial. Se han encontrado altos niveles de TNF α en el lavado broncoalveolar y biopsia bronquial de pacientes con EPOC del tipo de la bronquitis crónica (24,25). La expresión del TNF- α es regulada a nivel transcripcional y las diferencias en su producción son determinadas a nivel genético, pertenece a un grupo de citoquinas funcionales. Tiene dos alelos: TNF1 y TNF2, encontrándose el segundo con mayor frecuencia (19%) en un grupo de pacientes con bronquitis crónica estudiados en Taiwán (24), comparados con un grupo control donde la frecuencia de presentación fue del 2.4% y una población general de control con una frecuencia de presentación del mismo alelo en un 5.1%, por lo cual se planteó que tener el alelo TNF2 se relaciona con un alto riesgo de desarrollo de bronquitis crónica tanto en fumadores como en no fumadores, pudiendo ser parte de los múltiples factores genéticos involucrados en este proceso inflamatorio.

En otro estudio que buscaba evaluar los resultados del anterior y su posibilidad de extrapolación a la población caucásica (25) concluyó que el alelo promotor del gen TNF no influye en los riesgos de desarrollar EPOC en la población caucásica fumadora. No se encontró asociación del gen promotor del TNF en el genotipo con la severidad de la obstrucción del flujo aéreo en el enfisema y la EPOC.

La diferencia entre los dos estudios parte de la frecuencia en la presentación del alelo en las dos poblaciones generales usadas de control 5.1% en la Taiwanesa y un 17% en la caucásica, además en el estudio de Taiwan como etiología causante de la obstrucción no era necesaria la relación con el cigarrillo, solo un tercio de los pacientes con EPOC no tenían antecedentes de fumadores (25).

DNA Microsatelital Inestable

Teniendo en cuenta la existencia de DNA microsatelital inestable en el esputo de pacientes con EPOC se ha intentado relacionar esta alteración genética y la presencia de EPOC. Es así como se encontró en las células del esputo de las personas con EPOC y antecedentes de fumadores la presencia de DNA microsatelital inestable (26), el cual no se encontró en el grupo control con antecedentes de fumadores sin EPOC, planteándose que esta inestabilidad del DNA microsatelital puede formar parte del complejo genético que participa en el desarrollo de la EPOC, y a la vez ser un marcador de las alteraciones genéticas causadas por el cigarrillo que permiten el desarrollo de la enfermedad. Para lo anterior se estudiaron los cuerpos microsatelitales de seis cromosomas, el marcador más frecuentemente encontrado fue el THRA1 en el cromosoma 17, en todos los pacientes del estudio, se postula que no tienen relación con la severidad, sobrevida y tratamiento de los pacientes con EPOC que presentaban inestabilidad (24%) y los que no, lo cual sugiere que la alteración genética ocurre en el desarrollo temprano de la enfermedad, pudiendo ser la expresión de una anomalía en los genes reparadores en la EPOC

Dentro de un estudio llevado a cabo en Japón (22) se planteó la relación que podía existir entre el polimorfismo en la glutatión S transferasa P1 y los pacientes con EPOC, el GSTP1 es parte importante de la defensa celular por su capacidad de detoxificar diferentes substratos tóxicos en los fumadores, el polimorfismo encontrado en la posición 105, hablándose del genotipo 105Ile, el cual fue encontrado más frecuentemente en el grupo de pacientes con EPOC del estudio, siendo posible que la GSTP1 juegue un rol importante en la detoxificación local de xenobióticos en el pulmón como el mEPHX.

Aún así el anterior es un estudio preliminar planteado por los autores, necesitándose uno con más población para que los resultados se puedan extrapolar a la población general.

Por lo anterior, el estudio genético en la EPOC seguirá siendo en los próximos años un campo de investigación con las puertas abiertas y una conclusión final sobre este tema aun no se puede plantear.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Sandford A.J., Weir T.D, Paré P.D.** Genetic risk for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380-1391.
2. **Chen Yue.** Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax.* 1999; 54:818-824
3. **Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM.** Genetic epidemiology of severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1770-1778.
4. **Stockley RA.** The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: S109-13
5. **Finlay G, Russell K, McMahon J, D-Arcy E.** Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax.* 1997; 52: 502-506
6. **Carrel R, Sidhar S.** α 1-antitrypsin deficiency. A conformational disease. *Chest.* 1996. 110(6): 243s-247s
7. **Buhl R, Meyer A, Vogelmeier C.** Oxidant-protease interaction in the lung. Prospects for antioxidant therapy. *Chest.* 1996. 110(6): 267s-272s
8. **Gadek J, Paacht E.** Pathogenesis of hereditary emphysema and replacement therapy for α 1-antitrypsin deficiency insight into the more common forms of emphysema. *Chest.* 1996. 110(6): 248s-250s
9. **Massi Guido.** Pathogenesis and pathology of liver disease associated with α 1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 1996. 110(6): 251s-255s
10. **Campbell EJ, Campbell Ma, Boukedes SS, Owen CA.** Quantum proteolysis by neutrophils: implications for pulmonary emphysema in α 1-antitrypsin deficiency. *The Journal of clinical investigation.* 1999. 104:337-344
11. **Mahadeva R, Lomas D.** Alpha1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax.* 1998; 53: 501-505
12. **Plitulainen E, Tanlin G, Eriksson S.** Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 1997; 52: 244-248
13. **Alvarez L, Cabero MJ, Bustamante A, González D, Delgado M y García M.** Pi SZ phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997; 52: 659-661
14. **Eriksson S.** A 30 years perspective on α 1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 1996; 110(6): 237s-242-s
15. **Mitchell R.** Clinical features and natural history of severe α 1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 1997. 111; 6: 123S-128S
16. **Barner Peter J.** Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 245-252.
17. **Smith C, Harrison D.** Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet.* 1997. 350: 630-633
18. **Koyama H, Geddes DM.** Genes oxidative stress and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53 (suppl2): S10-S14.
19. **Cantlay AM, Lamb D, Gillooly M, Norrman J and others.** Association between the CYP1A1 gene polymorphism and susceptibility to emphysema and lung cancer. *J Clin Pathol: Mol Pathol.* 1995. 48: M210-M214
20. **Cantlay AM, Smith CAD, Wallace W, Yap P, Harrison DJ.** Heterogeneous expression and polymorphic genotype of glutathione S-transferases in human lung. *Thorax.* 1994. 49: 1010-1014
21. **Rahman Irfan and MacNee William.** Lung glutathione and oxidative stress: Implications in cigarette smoke-induced airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1999. 227(6):L1067-L1088
22. **Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H y otros.** Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(8): 693-696.
23. **Kauffman F, Kleisbauer J-P, Cambon-de-Mouzon A, et al.** Genetic markers in chronic airflow limitation: a genetic epidemiologic study. *A Rev. Respir Dis* 1983; 127:263-269.
24. **Huang Song-Lih, Su Chern-Huey and Cahng Shi-Chuan.** Tumor necrosis factor- α gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1436-1439.
25. **Higham M.A, Pride N.B, Alikhan A, Morrell N.W.** Tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15 (2): 281-284.
26. **Siafakas Nikolaos, Tzortzaki Eleni, Sourvinos George and others.** Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999; 116: 47-51.