

Papel de la Variabilidad Inmunogenética Humana en la Determinación de la Susceptibilidad y el Desenlace de las Enfermedades Infecciosas

Malak Kotb

Me corresponde la responsabilidad de darles una visión general de la importancia de las variaciones genéticas en la determinación de la susceptibilidad del hospedero y del desenlace de las enfermedades infecciosas. Como la mayoría de ustedes saben, los patógenos pueden emerger o re-emerger súbitamente, ganando nueva virulencia, o pueden sufrir mutaciones que los hacen más eficaces en el proceso de infectar, inhibir o exacerbar nuestro sistema inmune y causar enfermedad. En cuanto a esto, el hospedero está constantemente tentado a adaptarse a estos patógenos mutados, pero la capacidad de mutación, adaptación y virulencia es mucho mejor que la nuestra. Así, hay una interacción dinámica y constante entre el hospedero y el patógeno, y esta interacción determina el desenlace de la infección. Mantener un equilibrio es saludable, pero algunas veces, ocurre un desequilibrio, permitiendo que la enfermedad se instale.

Entonces ¿Qué es lo que determina el desenlace de la infección en relación a la susceptibilidad del hospedero? Hay factores inespecíficos, como la edad, sexo, salud general, condiciones pre-existentes del hospedero, o sobre posición de una infección. Hay también factores inherentes al hospedero, de los cuales los más importantes son los factores genéticos, particularmente aquellos que regulan nuestra respuesta inmune hacia los patógenos. Las variaciones en ciertos factores puede determinar si vamos a presentar una respuesta inmune protectora, una respuesta ineficiente o una respuesta inmune aberrante que acaba por provocar una patología (como la auto-inmunidad crónica o una patología aguda grave mediada por el hospedero y enfermedad sistémica crónica grave, por ejemplo).

Cuando hablamos sobre genética, necesitamos tener en mente que virtualmente todas las enfermedades humanas tiene un componente genético. Algunas veces este componente es determinante, como en la fibrosis quística, algunas veces la enfermedad se afecta por una combinación de factores ambientales y genéticos. Sin embargo, en enfermedades donde los factores ambientales desempeñan un papel importante, como en el SIDA, hemos visto que los factores genéticos aún contribuyen de forma importante en la progresión de la enfermedad, la respuesta a la terapia y al desenlace general.

Así, con base a nuestra experiencia clínica, sabemos que en ciertas infecciones encontramos ciertos individuos que están altamente predispuestos y susceptibles, otros que son totalmente resistentes y protegidos y, claro, hay aquellos que están entre estos dos grupos opuestos. Creemos que sería importante estudiar las

diferencias entre la respuesta inmune de individuos susceptibles y los resistentes a un patógeno específico, para determinar las diferencias genéticas que pueden contribuir para que el desenlace de la infección sea tan diferente. Esta información nos podría dar algunas pistas sobre el mecanismo de la enfermedad y puede revelar la red de vías interactivas que modulan el desenlace de la infección. Es importante tener la posibilidad de identificar aquellos que tienen un alto riesgo de infección y los que tienen un bajo riesgo, especialmente cuando estamos frente a patógenos emergentes y la posibilidad de bioterrorismo. Podemos desarrollar medios de ubicar los recursos limitados de manera más eficiente, para los que más lo necesitan. Además la información sobre el mecanismo de la enfermedad permite determinar los blancos potenciales para un diagnóstico más preciso y un mejor tratamiento.

Cuando hablamos de factores genéticos que afectan el desenlace de una enfermedad infecciosa, debemos tener en mente que todas las enfermedades infecciosas tienen un importante componente inmunológico. Así, aunque muchos genes diferentes pueden interactuar para influenciar el desenlace, la variabilidad genética entre los individuos desempeña un papel muy importante en las enfermedades infecciosas.

Ha sido demostrado que los factores genéticos son variables que pueden influenciar en las enfermedades infecciosas, incluyendo la codificación del HLA (Antígeno Leucocitario Humano), citoquinas, quimocinas, moléculas de adherencia, receptores innatos de respuesta inmune, etc. Las variaciones en los receptores "toll-like", por ejemplo pueden alterar la amplitud de señalización para la célula y, por lo tanto, la susceptibilidad a la infección. Algunas veces, no es la variación en los receptores, sino en las moléculas adaptadoras que hacen de mediación de sus señales o que permiten que interactúen con otras moléculas. De la misma manera, el polimorfismo puede tener un importante efecto sobre la calidad de la respuesta inmune hacia los patógenos. En algunos casos, el mismo polimorfismo que nos protege contra un patógeno A puede predisponernos a un patógeno B y viceversa, etc.

Como las variaciones en los genes HLA desempeñan un papel muy importante en la regulación de la respuesta inmune, voy a usar algún tiempo para discutirlos. Los principales genes HLA son los de clases I, II y III. Las moléculas HLA de clase I principalmente hacen la presentación de antígenos a las células T CD8, los de clase II presentan antígenos peptídicos procesados a las células T CD4. Ambos son importantes en la selección de la configuración del repertorio de las células T, y así desempeñan un papel clave en la regulación y desarrollo de nuestro sistema inmune y como respondemos a los patógenos. Los antígenos HLA de Clase I son presentados como A, B y C; y los de la clase II como DP, DQ y DR. Cada molécula es un heterodímero de una cadena alfa y una cadena beta. Con excepción de DR alfa, todas las cadenas alfa de la clase I y clase II son altamente polimórficas. Aunque la subunidad beta-2-microglobulina de la molécula HLA de clase I sea monomórfica, todas las cadenas betas del HLA de clase II son altamente polimórficas. En verdad, los genes HLA presentan el polimorfismo más elevado en el hombre, habiendo sido identificados hasta ahora más de 1400 alelos

diferentes de clase I y cerca de 800 alelos diferentes de Clase II. El polimorfismo no está en toda la molécula, siendo que la mayor parte queda en la hendidura de ligación de antígeno.

Cuando la estructura de la hendidura de ligación al antígeno es cambiada debido al polimorfismo genético que resulta en diferentes aminoácidos, hay ligación de diferentes péptidos. Así, nuestra molécula MHC puede presentar ciertos péptidos para las células T, y otros no. Los individuos que tiene moléculas alélicas HLA diferentes pueden presentar un conjunto diverso de péptidos, pero otros no. Si tuviésemos apenas una variedad de moléculas HLA (X), y estuviésemos infectados por un patógeno cuyo antígeno protector no pudiera ligarse a nuestra hendidura de ligación MHC, no podríamos montar una respuesta inmune protectora contra este patógeno, y podríamos morir y la población humana se extinguiría. Ahora, si tuviéramos dos variedades de HLA, una variedad X y una Y, por ejemplo, y el mismo patógeno continuara no pudiendo ser presentado por el HLA tipo X, pero pudiera ser presentado de manera eficiente por el HLA tipo Y, lo que sucedería es que todos los homocigotos X morirían, todos los homocigotos Y sobrevivirían y estarían protegidos, y los heterocigotos estarían en una posición intermedia. El problema es que este patógeno tiene una alta probabilidad de sufrir una mutación debido a la presión de la respuesta inmune contra él. La mutación puede llevar a una situación en que no puede ser presentado por el X ni el Y, y todos morirían nuevamente.

Así, como se puede observar, la idea es que cuanto mayor la variabilidad de los alelos, mayor la probabilidad de que una especie sea preservada. Hay mucha presión positiva sobre este locus en particular, para que ocurran mutaciones de los genes. Es por eso que tenemos más de 1400 alelos diferentes de clase I, y 800 de clase II, y además es claro que hay muchas combinaciones que varían en los individuos. Y la idea de que cuanto más tuviéramos, mayor serán las posibilidades de que por lo menos algunos de nosotros sobrevivamos a una gran pandemia y que se preserve la población humana.

Así, estamos protegidos por la variación en la molécula MHC de dos maneras diferentes. Primero, la poligenia, donde tenemos diferentes alelos HLA: clase I, A, B, C y clase II, DP, DQ, DR. Segundo, cada uno de los genes HLA polimórficos tiene un gran número de variantes alélicas. Esta variación permite que las hendiduras de ligación a los antígenos presentes diferentes péptidos y, por eso algunos individuos estarán protegidos contra ciertas infecciones y otros no y que podrían, a su vez, estar mejor protegidos contra otro patógeno diferente. Como estos patógenos sufren mutaciones, otros individuos aún estarán protegidos, ya que estamos constantemente intentando lidiar con estos patógenos en evolución.

Voy a hablar de algunos conceptos y variaciones importantes sobre esta cuestión de la asociación genética. En algunos casos, las mismas variantes alélicas que nos protegen contra un patógeno en particular nos predisponen a otro. Esto es muy importante, porque podemos estar protegidos contra el patógeno A, pero los mismos genes pueden predisponernos al patógeno B, y hemos visto esto en muchas enfermedades infecciosas. Muchas veces, verificamos que en ciertas partes del mundo, donde ciertas enfermedades infecciosas parecen ser pandémicas, o

prevalentes, la mayoría de los sobrevivientes desarrollan genes resistentes (fueron seleccionados). Un buen ejemplo de esto es la malaria en algunas áreas de África. En otros casos, podemos verificar que las variantes alélicas HLA para un patógeno en particular no nos protegen contra una variante mutante del mismo patógeno, de forma que personas que estaban protegidas ya no lo están más. Un ejemplo de esto surgió en un estudio realizado por el Center for Disease Control (CDC) sobre la susceptibilidad al SIDA y el efecto de la mutación genética en el receptor de quimiocina, CCR5. Hay una mutación en que ocurre una delección en el CCR5, un receptor para una forma del HIV no inductora de sincicio. La delección impide que CCR5 se ligue al virus y, así las personas que son homocigotas a esta mutación están protegidas, en cuanto que los heterocigotos son susceptibles a la infección por esta forma del virus.

Sin embargo infelizmente el virus puede sufrir una mutación en el mismo individuo, pasando de la forma no inductora de sincicio hacia la forma que induce sincicio, y utilizar un receptor totalmente diferente, CXCR4, para penetrar en la célula y tener como blanco una población celular totalmente diferente. La respuesta inmune a la primera forma de virus ejerce una presión para que el virus sufra mutaciones. Vemos esto con frecuencia en HCV y en otras infecciones virales, en que el virus continua sufriendo mutaciones a medida que presentamos la respuesta inmune, generando una quasi-especie. Este, es un punto importante, al cual debemos poner atención cuando intentamos desarrollar una terapéutica para estos individuos.

En algunos casos, usted tiene una variante alélica de riesgo para un determinado patógeno que se convierte en un fenotipo protector contra el mismo patógeno, cuando se presenta con otra variante del gen. En otras palabras, usted puede tener dos variantes genéticas, donde cada una separadamente tendrían un efecto muy diferente sobre el desenlace de la infección por este patógeno A, del que si usted colocara las dos variantes juntas. Es la llamada interacción epistática. Un buen ejemplo está en los receptores KIR, que son receptores muy importantes de las células NK y también en algunas células T. Estos receptores KIR se ligan a moléculas HLA clase I y pueden provocar la activación de las células NK, que combaten la infección, o pueden inhibir la activación de las células NK y, en este caso, no podrán combatir la infección.

Mary Carrington y sus colegas de Fredericks, Estados Unidos, realizaron un estudio muy interesante, en el cual verificaron que, una cierta variante del receptor KIR, cuando está presente con una determinada variante de la molécula HLA clase I B4, protege y retarda la progresión del SIDA en individuos infectados por el HIV. Entretanto, cuando estudiaron el efecto de B4 por si solo, no hubo asociación con el desenlace de la enfermedad, mientras que esta variante KIR al ser analizada de manera aislada, se asociaba a una progresión más rápida de la enfermedad. Se mostró así que cuando las dos variantes son colocadas juntas hay un fuerte efecto protector. Se formuló entonces la hipótesis de que cuando esta variante HLA de clase I está ligada a péptido(s) del HIV, ella permite la interacción con esta variante KIR de manera que se activan a las células NK para combatir la infección. Estos son modelos dinámicos muy interesantes.

Otro concepto es que algunas veces esta asociación con HLA no es directa, pero resulta de otros genes que ocasionan un desequilibrio de ligación con determinados alelos HLA en particular. El locus MHC es tan rico en genes polimórficos importantes, incluyendo los que están, en el locus TNF, que es preciso determinar si la asociación con la enfermedad es directa o indirecta.

Han habido diversas asociaciones directas entre alelos HLA específicos y diversas enfermedades infecciosas. Conseguimos definir asociaciones de HLA de clase II con diferentes desenlaces de infecciones por el *Streptococcus pyogenes* del grupo A (GAS). Este, puede provocar dolor de garganta, enfermedades auto-inmunes o infecciones invasivas (como bacteremia, por ejemplo), que se manifiestan como shock tóxico grave y fasciitis necrotizante - *flesh eating disease* – o también como una celulitis de tejidos blandos, no grave. Nuestros estudios mostraron que los individuos con ciertos alelos HLA clase II parecen presentar una respuesta mucho más baja a ciertas toxinas, producidas por la bacteria denominadas superantígenos. Los individuos que tienen esta variante en particular están fuertemente protegidos contra el shock tóxico. Otras variantes, entretanto, hacen que el individuo sea un respondedor fuerte, produciendo niveles mucho más elevados de citoquinas inflamatorias, tornando a la persona altamente susceptible a la forma grave de la fasciitis necrotizante. Los GAS son bacterias fascinantes por el gran número de enfermedades que pueden causar, incluyendo enfermedades recurrentes exactamente por la misma cepa. Conseguimos mapear diferentes susceptibilidades genéticas en el shock tóxico, en la fasciitis necrotizante y en la carditis reumática, que lleva a la enfermedad cardíaca reumática, mostrando diferentes asociaciones HLA con cada una. Esto es importante pues muestra que hay diferentes mecanismos para esta dolencia.

Este es mi último comentario, solo para resumir que la interacción hospederopatógeno es muy importante en la determinación del desenlace. Estamos constantemente intentando conseguir un equilibrio, pero es necesario muy poco para causar una enfermedad. El componente genético desempeña un papel muy importante en la determinación de la susceptibilidad y del desenlace de una enfermedad. Pero ¿Por qué es esto importante? Ya pasamos de la fase de apenas observar y decir OK, este gen es interesante, hay una asociación. No es esto lo que estamos buscando. Debemos utilizar esta información para entender el mecanismo de la enfermedad y así acelerar el proceso de descubrimiento y avanzar en el desarrollo de mejores diagnósticos y terapéuticas. Este es nuestro objetivo, y es esto es lo que la identificación genética de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas puede hacer - ayudar a determinar la red de vías interactivas que modulan el desenlace de la infección, ayudándonos a mapear la enfermedad para que podamos prevenirla o curarla.

Lecturas recomendadas

1. Kotb M, et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat. Med.* 2002;8:1398-404.

2. Kotb, M., 2004. Genetics of susceptibility to infectious Diseases: How microbes select us. *ASM News*. 2004;70(10):457-463
3. Dean M, Carrington M, O'Brien SJ. 2002 Balanced polymorphism selected by genetic versus infectious human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2002;3:263-92. Epub Apr 15. Review.
4. Frodsham AJ, Hill AV. 2004 Genetics of infectious diseases. *Hum Mol Genet*. Oct 1;13 Spec No 2:R187-94. Review.
5. Blackwell JM. 2001. Genetics and genomics in infectious disease susceptibility. *Trends Mol Med*; 7:521-526.