

Genética y fibrosis quística: Desde el gen CFTR a los factores modificadores

Dr. Guillermo Lay-Son, Dra. Gabriela Repetto

Centro de Genética Humana. Facultad de Medicina,
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo; Santiago, Chile.

Resumen

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad que produce compromiso multisistémico, crónico y en muchos casos, progresivo. Más de 20 años han transcurrido desde la identificación del gen CFTR, cuyas mutaciones producen la enfermedad. Desde entonces, han ocurrido importantes avances en la comprensión de la patogenia de la enfermedad, muchos de los cuales se han traducido en nuevas estrategias terapéuticas y mejorías en la sobrevida y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, mucho nos queda aún por entender y por avanzar en tratamiento y resultados. Un aspecto relevante y aún no del todo dilucidado, es la observación de que existe una gran variabilidad clínica, tanto en la presentación inicial como en el curso clínico de los pacientes, pese a que la FQ es una enfermedad monogénica, con una etiología única. Diversas evidencias apuntan al rol de factores modificadores, tanto genéticos como ambientales, que pudieran contribuir a esta variabilidad. Esta revisión resume algunos de los resultados y conclusiones de estudios realizados en búsqueda de dichos modificadores, con énfasis en aquellos que pudieran tener un rol en el compromiso pulmonar en FQ.

Palabras Claves: CFTR, fibrosis quística, genes modificadores, MBL, p.F508del, TGFβ1.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una de las enfermedades monogénicas más comunes y se manifiesta con compromiso de los tractos respiratorio, digestivo, reproductivo y las glándulas sudoríparas. La FQ se debe a mutaciones en el gen CFTR, que codifica para la proteína reguladora de la conductancia de transmembrana de la FQ. Han transcurrido más de 20 años desde el descubrimiento del gen⁽¹⁾. En estas dos décadas, hemos sido testigos de enormes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, lo que se ha traducido en estrategias diagnósticas y terapéuticas que han mejorado la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. La mediana de sobrevida para los pacientes en EEUU ha aumentado desde alrededor de 8 años en los años 70 a casi 37 años en el 2006, según datos de la Cystic Fibrosis Foundation (www.cff.org). En Chile, también hemos observado mejorías importantes, particularmente como consecuencia de la implementación del Programa Nacional de FQ del Ministerio de Salud. Por ejemplo, la mediana de sobrevida era de 12 años en los años 90 y ha incrementado a alrededor de 20 años en la actualidad⁽²⁾. Pese a estos avances, es evidente que, incluso en las mejores condiciones disponibles de manejo, la enfermedad en la actualidad aún reduce las expectativas de vida en al menos un 50%, comparado con la población

general. Continuar progresando es, sin duda, un desafío grande y permanente.

La FQ se hereda de manera autosómica recesiva, es decir, un individuo debe tener mutaciones con pérdida de función en ambas copias de su gen CFTR para manifestar la enfermedad. Estos alelos o copias mutadas provienen de sus padres, que habitualmente son portadores sanos heterocigotos, es decir, poseen una copia normal de CFTR y una copia mutada. Los portadores sanos no son identificables por síntomas clínicos ni por elevaciones en el test de sudor. Se estima que 1 cada 25 personas de origen nor-europeo es un portador sano. En Chile, esta cifra es probablemente de alrededor de 1 cada 50 personas, o 2% de la población. Si ambos miembros de una pareja son portadores sanos, tienen un 25% o 1 en 4 probabilidades de tener un hijo con FQ. Esta cifra permanece igual para cada embarazo.

El gen y la proteína CFTR: Estructura, función, mutaciones y sus efectos

El gen CFTR está ubicado en el cromosoma 7 y tiene una extensión considerable, de aproximadamente 250 kilobases (kb), por lo tanto, ofrece un blanco mutacional grande. De hecho, se han descrito más de 1700 mutaciones causantes de la enfermedad, con frecuencias individuales variables (Cystic Fibrosis Mutation Database, CFTRI en <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>). Como es sabido, la mutación mundialmente más común es la delección de fenilalanina en la posición 508 de la proteína

Correspondencia: Dra. Gabriela Repetto. Centro de Genética Humana Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo Av. Las Condes 12438. Santiago, Chile 7710162 grepetto@udd.cl

o p.F508 del (o delta F508). Con respecto a la nomenclatura para las mutaciones, el prefijo p. denota que la descripción de la mutación se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína. En cambio, la anotación de una mutación precedida de c., implica que la descripción se refiere a la secuencia del ADN codificante; por ejemplo, c.1521_1523delCTT describe, a nivel de ADN, la pérdida de 3 nucleótidos de la secuencia codificante de CFTR que dan origen a la pérdida del aminoácido fenilalanina en la secuencia de aminoácidos de la proteína. La descripción precedida de la letra g., se refiere al ADN genómico. Esta es la nueva nomenclatura estandarizada según las recomendaciones de la Human Genome Variation Society (www.hgvs.org).

Un número variable de mutaciones adicionales a la p.F508del (entre 1 y 25-30, según la población estudiada) son relativamente comunes y se han encontrado con frecuencias variables en distintos grupos étnicos. Para la mayoría de estas mutaciones “comunes”, hay suficientes pacientes como para realizar análisis de sus consecuencias clínicas y su efecto patogénico sobre la función de la proteína se ha estudiado *in vitro*. Los efectos de las mutaciones comunes sobre la proteína en la célula se han clasificado en 5 grandes grupos⁽³⁾:

Clase 1, con ausencia de producción de la proteína (ejemplo, p.Gli542X o p.G542X)

Clase 2, con defecto de procesamiento de la proteína (ejemplo, p.F508del)

Clase 3, con defecto en la regulación del canal (ejemplo, p.Gli551Asp o p.G551D)

Clase 4, con defecto en la conductancia (ejemplo, p.Arg117His o p.R117H)

Clase 5, por alteración del splicing o “empalme” (ejemplo c. 621 + 1G>T).

En las mutaciones clases 1 y 2, hay ausencia de la proteína en la membrana celular. En contraste, en las mutaciones clases 3 y 4 pueden resultar en la presencia de una proteína con cierta actividad residual, pero el defecto funcional suele ser más marcado en las mutaciones clase 3. Las mutaciones clase 5 tienen efecto variable, según el tipo de mutación. Las mutaciones clases 1, 2 y 3, se consideran “severas”, las clase 4, “leves” y las clase 5, como se señaló, tienen consecuencias variables.

El resto de las mutaciones (más de 1600) han sido descritas en uno o muy pocos pacientes, lo que limita la posibilidad de correlacionarlas con las consecuencias clínicas. Para la mayoría de ellas, sus efectos deletéreos no han sido claramente demostrados *in vitro*. Así como se han descrito muchas mutaciones patogénicas, también hay centenas de polimorfismos o variantes normales. Con el uso cada vez más frecuente de screening preconcepcional o neonatal para diagnóstico presintomático, paneles diagnósticos que incluyen grandes números de mutaciones, mayor acceso a secuenciación directa y otros métodos de búsqueda de rearrreglos genómicos (inserciones, deleciones, inversiones, etc), se ha hecho cada vez más imperativo el contar con información

que permita claramente distinguir entre variantes normales y mutaciones causantes de enfermedad. En este sentido, el consorcio internacional de análisis genético de FQ (Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium) ha iniciado un estudio denominado Clinical and Functional Translation of CFTR o CFTR2, destinado a correlacionar todas las mutaciones con información completa, actualizada y revisada por expertos sobre los aspectos funcionales y las consecuencias clínicas de toda mutación listada en su base de datos (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>). Esto, sin duda, será de gran utilidad para los clínicos.

La proteína CFTR tiene 1480 aminoácidos y ejerce funciones complejas; primariamente es un canal de cloruro activado por AMPc que se ubica en la membrana apical de las células epiteliales. Además, participa en el transporte de otros iones y en la regulación de otros canales iónicos, como el canal de sodio epitelial o ENaC. La ausencia o defecto funcional de la proteína produce efectos en la hidratación de conductos epiteliales, y también predispone a mayor adherencia bacteriana. Hay evidencia de que además puede producir alteraciones en la respuesta inmune. Las consecuencias fisiopatológicas de la disfunción del canal están analizadas con más detalle en una revisión de McAuley y Elborn, entre otras 3. Estos diversos roles han sido útiles para plantear la búsqueda de factores que modifiquen el efecto primario de las mutaciones en el gen CFTR y que pudieran influir en el fenotipo de la enfermedad.

Factores modificadores

Si bien existen manifestaciones clásicas y comunes entre los pacientes con FQ, la heterogeneidad clínica es muy amplia entre individuos⁽⁴⁾ o incluso hermanos⁽⁵⁾ que comparten el mismo genotipo. Hay pacientes diagnosticados antenatalmente por alteraciones que son aparentes en la vida intrauterina, otros individuos tienen manifestaciones típicas de compromiso crónico de los tractos respiratorios y digestivo y son diagnosticados en la edad pediátrica, y otros son identificados como adultos con presentaciones oligosintomáticas como sinusitis crónica, azoospermia o pancreatitis recurrente. Fuera de estas diferencias en presentación inicial, el curso de la enfermedad es muy variable entre cada grupo.

Numerosos estudios, con estrategias diversas, han tratado de identificar causas que pudieran explicar la gran variabilidad clínica. Su individualización es relevante para comprender los factores involucrados en la patogénesis de la enfermedad, establecer criterios predictivos del pronóstico de la enfermedad, diseñar seguimiento y tratamientos personalizados y para identificar nuevos blancos terapéuticos potenciales.

Los factores modificadores pueden clasificarse como ambientales (o no-genéticos), y genéticos. Estos últimos, a su vez, pueden dividirse entre variantes del mismo gen CFTR y variantes en otros genes. Muchos estudios han abordado la búsqueda de factores modificadores de diversos aspectos de la enfermedad. Entre algunos resultados, destacan la presencia de insuficiencia pancreática, en cuyo caso, las mutaciones en el gen CFTR tienen un alto valor predictivo,

ya que la presencia de al menos una mutación leve, clase 4 y algunas clase 5, se asocia a suficiencia pancreática^(6,7); el íleo meconial y su asociación con variantes en el gen ADIPOR2⁽⁸⁾; la diabetes mellitus con variantes en el gen TCF7L2, un gen previamente asociado a riesgo de diabetes en la población general⁽⁹⁾; el desarrollo de cirrosis hepática y el alelo Z del gen SERPINA1 que codifica para la α 1 antitripsina⁽¹⁰⁾. En las secciones siguientes, describiremos aquellos estudios relacionados con la identificación de factores de riesgo de daño pulmonar y su progresión, que constituyen la principal causa de mortalidad en FQ.

I. FACTORES AMBIENTALES

Varios estudios han evaluado el rol de elementos ambientales que pudieran explicar parte de la variabilidad en severidad y progresión de la enfermedad. Estos factores extragenéticos son relevantes de identificar, pues son susceptibles de ser modificados.

a) Nivel socioeconómico

El nivel socioeconómico es un predictor de la salud general de la población y es determinante en los resultados de muchas enfermedades. Esto también ha sido evaluado en pacientes con FQ. Schecter y colaboradores⁽¹¹⁾ demostraron, en un estudio de cohorte retrospectiva en EEUU, que los pacientes con FQ pertenecientes a Medicaid (programa estatal y federal de cobertura de salud para los individuos de bajos recursos) tenían mayor morbilidad, manifestada como un 10% menos de VEF₁, el doble de frecuencia de desnutrición y más del triple de mortalidad que los pacientes con FQ que no estaban en Medicaid, es decir, que recibían su cobertura de salud a través de aseguradoras privadas. Ambos grupos de pacientes eran de composición étnica similar y tenían un número y frecuencia parecida de visitas médicas ambulatorias con especialistas, sugiriendo que, en esta población, las diferencias no serían atribuibles a factores raciales o de acceso a especialistas, sino posiblemente a los múltiples efectos de la pobreza en nutrición, exposición a contaminación, infecciones, stress, etc. En síntesis, el grupo de pacientes más pobres constituiría una población especialmente vulnerable y a la que deberían dedicarse esfuerzos terapéuticos adicionales.

b) Exposición a tabaco

Pese a toda la información disponible sobre el efecto adverso del tabaquismo y la exposición pasiva al tabaco sobre la función pulmonar, una proporción importante de pacientes con FQ permanecen expuestos al cigarrillo en sus hogares. Esto no ha sido cuantificado en Chile. Los resultados en relación a FQ y exposición pasiva al tabaco han dado resultados contradictorios: un estudio de Campbell et al⁽¹²⁾ en pacientes homocigotos para la mutación p.F508del, mostró niveles significativamente menores de VEF₁ y CVF en los pacientes cuyos padres fumaban más 3 o más paquetes diarios, que en aquellos pacientes no expuestos o con exposiciones menores. Kovesi et al⁽¹³⁾ reportaron, en un estudio de 350

pacientes con FQ con y sin exposición pasiva al tabaco, una mejor función pulmonar entre los no expuestos, pero la diferencia no alcanzó significancia estadística. Estas aparentes contradicciones pueden deberse a diferencias en el diseño, a que el tamaño muestral no haya tenido suficiente poder para detectar efectos, al hecho de que ambos sean retrospectivos y deban depender del reporte parental o, como se describe más adelante, a que haya otros factores que puedan modular el efecto de la exposición al humo de cigarrillo.

c) Estado nutricional

La presencia de desnutrición en los pacientes con FQ se correlaciona con mayor compromiso pulmonar (medido como VEF₁, CVF y puntajes radiológicos), mayor frecuencia de colonización por *Pseudomonas* y mayor mortalidad⁽¹⁴⁾. Estudios comparativos de centros en Inglaterra entre grandes números de pacientes que recibían cuidados en centros especializados vs. no especializados con FQ⁽¹⁵⁾ y entre dos centros especializados en Norteamérica⁽¹⁶⁾ mostraron ventajas en función pulmonar en el primer estudio y en supervivencia en el segundo, para los pacientes con mejores condiciones nutricionales. Hay evidencias de que los pacientes con insuficiencia pancreática que recuperan peso en los dos primeros años de tratamiento también tienen mejor VEF₁ a los 6 años que aquellos que no tienen una adecuada recuperación nutricional⁽¹⁷⁾. Además, los pacientes con diagnóstico más precoz tienden a tener mejor estado nutricional en seguimiento longitudinal, lo cual ha sido confirmado en aquellas cohortes que han sido diagnosticadas de manera presintomática a través de screening neonatal e iniciado tratamiento de manera precoz^(18,19). Estos datos enfatizan la importancia del adecuado seguimiento y manejo nutricional de los pacientes, así como los beneficios del diagnóstico precoz.

d) Infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Kosorok et al⁽²⁰⁾, en un estudio longitudinal de pacientes con FQ diagnosticados a través de screening neonatal demostraron un cambio en la pendiente de declinación de la función pulmonar, evidenciada como deterioro de score radiológico y mayor velocidad de caída de VEF₁ a partir del primer cultivo positivo para *Pseudomonas*. Se han reportado resultados similares, tanto en función pulmonar como en hallazgos de tomografía de torax de alta resolución, en cohortes de pacientes diagnosticados con FQ por síntomas^(14,21). En consecuencia, las estrategias para prevenir la infección por *Pseudomonas*, y/o para la erradicación de ésta son también cruciales para optimizar el pronóstico de los pacientes.

2. FACTORES GENÉTICOS

a) Factores del gen CFTR, o correlación genotipo-fenotipo

El descubrimiento del gen CFTR fue rápidamente seguido de estudios de la estructura y función de la proteína reguladora de conductancia y su rol en las superficies epiteliales en la

patogénesis de la enfermedad. También se han analizado clínicamente a las mutaciones más comunes buscando asociar el tipo de mutación del paciente con la severidad de sus manifestaciones clínicas^(4,6). Tal como se mencionó anteriormente existe una razonable correlación genotipo-fenotipo con algunas manifestaciones de la FQ. Es conocido que, en general, la presencia de suficiencia pancreática se asocia a la presencia de al menos una mutación "leve" (clase 4 y algunas clase 5). Sin embargo, esta correlación es poco evidente para la presencia, magnitud y progresión de las manifestaciones pulmonares, como lo evidenciaron los estudios citados en este mismo párrafo.

b) Otros genes modificadores, no CFTR

Los genes y sus productos no actúan de manera aislada, sino que suelen ser partes de complejas redes, finamente reguladas. Existen varias estrategias para identificar variantes en otros genes que pudieran modificar la susceptibilidad a daño pulmonar en FQ, que evalúan mellizos, pares de hermanos o pacientes no relacionados⁽²²⁾. Muchos estudios recientes en FQ han sido diseñados para identificar asociación de variantes comunes en genes con la manifestación clínica de interés. Asociación es definida como la mayor frecuencia de una variante en casos comparados con controles. Esto es importante de recalcar, ya que el encontrar asociación entre un alelo de un gen y una característica de la FQ no necesariamente implica causalidad⁽²³⁾. De manera simple, los diseños de análisis de asociación se pueden clasificar en dos grandes categorías: estudios de genes candidatos, y estudios de asociación en el genoma completo ("genome-wide association study" o GWAS). En el primer caso, tal como lo señala el nombre, el investigador propone estudiar uno o varios genes basados en evidencias fisiopatológicas, biológicas, epidemiológicas, de modelos animales, etc., que hacen suponer que el gen en cuestión puede tener algún rol en la enfermedad. En la segunda estrategia, se compara la frecuencia de miles o millones de variantes o polimorfismos entre centenas o miles de casos y controles. Los polimorfismos o variantes son las diferencias "normales" del genoma entre individuos. Existen varios tipos de polimorfismos en nuestro genoma, pero los más estudiados en FQ corresponden a polimorfismos de nucleótido único o SNPs (single-nucleotide polymorphisms), que se encuentran en uno cada 300 a cada 1000 nucleótidos (de ahí la descripción de que los genomas de 2 personas, que tienen 3 mil millones de pares de nucleótidos cada una, se parecen en 99,9% de sus secuencias). La mayoría de los estudios de genes modificadores de FQ han sido estudios de variantes comunes en genes candidatos, pero se están realizando estudios de GWAS también. Estas variantes comunes, tal como lo señala su nombre, son frecuentes en la población sana, y probablemente no tienen ninguna consecuencia médica evidente en las personas sin FQ, pero teóricamente si tendrían un efecto más evidente en los pacientes con FQ.

Varias decenas de genes y variantes en ellos han sido evaluados en estudios de genes candidatos. La mayoría los analizados tienen que ver con funciones inmunológicas e inflamatorias. Un listado de los estudiados hasta hace un año

atrás se puede encontrar en la revisión de Collaco y Cutting⁽²⁴⁾. Sin embargo, pocos estudios han sido replicados en poblaciones diferentes y de éstos, algunos resultados parecen aparentemente contradictorios. Entre los genes que han demostrado asociación con alguna característica de función pulmonar en FQ en más de un estudio destacan los dos siguientes:

-TGF β 1, que codifica para el factor de crecimiento transformante β 1. El gen se localiza en el cromosoma 19, y la proteína es una citoquina que tiene múltiples funciones, entre ellas, controlar la proliferación, crecimiento y diferenciación celular, así como inflamación y fibrosis. Se han reportado y replicado estudios de al menos 3 polimorfismos que modulan los niveles de expresión de la proteína, -509C>T en la región promotora, c.869C>T (ubicado a 509 nucleótidos antes del sitio de inicio de la transcripción), que resulta en un cambio del aminoácido Leucina por Prolina en el codón 10 de la proteína (se lo llama polimorfismo del codón 10) y c.915G>C (o cambio de Arginina por Prolina en el codón 25). Las variantes con prolina en el codón 10 y el 25, se asocian *in vitro* a menor producción de TGF β 1. Los resultados publicados han sido contradictorios: Drumm et al⁽²⁵⁾, en más de 800 pacientes homocigotos p.F508del, reportaron significativamente peor función pulmonar en los homocigotos CC en el codón 10. La diferencia en función pulmonar fue aún mayor en los pacientes no-homocigotos p.F508del. Bremer et al, en un estudio más de 470 tríos, es decir, el paciente con FQ, más sus padres sanos, en un diseño de estudio genético que se denomina test de desequilibrio de transmisión que se utiliza para reducir el sesgo por estratificación de la población, es decir, evitar que haya diferencias que se atribuyan a diferencias étnicas subyacentes que pueden ocurrir en un diseño caso-control convencional⁽²⁶⁾, reportaron que la presencia del haplotipo (ambas variantes en un mismo cromosoma) -509C/codón 10T se asocian a mejor función pulmonar, mientras que Brazova et al en 118 pacientes de la república checa⁽²⁷⁾ no encontraron evidencia de asociación de estas variantes con la función pulmonar. En contraste con los dos primeros estudios citados, Arkwright et al reportó, en 170 pacientes homocigotos p.F508del, que las variantes que causan mayor producción de TGF β 1, es decir, codón 10T y codón 25C, se asocian a mayor declinación en función pulmonar. Las diferencias entre estos resultados pueden deberse a las poblaciones estudiadas, al poder de los estudios o a la interacción con variantes en otros genes, pero en globo, sugieren que TGF β 1 sí tiene un rol modificador de la función pulmonar.

-MBL2, que codifica para lectina de unión a manosa. El gen está en el cromosoma 10, la proteína es secretada por el hígado y tiene un rol en la respuesta inmune al promover activación del complemento y fagocitosis de bacterias. El déficit de MBL se asocia a mayor susceptibilidad a infecciones, incluyendo neumonías. Varios polimorfismos se correlacionan con los niveles plasmáticos de la proteína. Los más estudiados son una variante en el promotor del gen (-221G>C) y tres variantes en el exón 1 (codones 52, 54 y 57). Según las combinaciones de estas 4 variantes, los individuos pueden clasificarse en aquellos con producción alta, intermedia o baja de lectina. Varios estudios han demostrado una asociación

con mayor velocidad de declinación de función pulmonar⁽²⁸⁾ y incluso menor supervivencia⁽²⁹⁾ en pacientes con FQ con genotipos de MBL que producen niveles más bajos de la proteína, aunque otros estudios no han encontrado evidencia de asociación⁽²⁵⁾ y otro estudio, incluso, ha encontrado resultados inversos, es decir, mayor compromiso pulmonar en los pacientes con genotipos causantes de niveles altos o intermedios de lectina⁽³⁰⁾. Los estudios relacionados a genotipo de MBL y colonización con *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia* también han dado resultados aparentemente contradictorios.

Otros genes cuyas variantes se han estudiado en varias poblaciones y que parecen no tener evidencias de asociación con el fenotipo pulmonar incluyen TNF α (factor de necrosis tumoral α), SERPINA1 (que codifica para α 1 antitripsina) y ADRB2 (receptor adrenérgico β 2)⁽²⁴⁾.

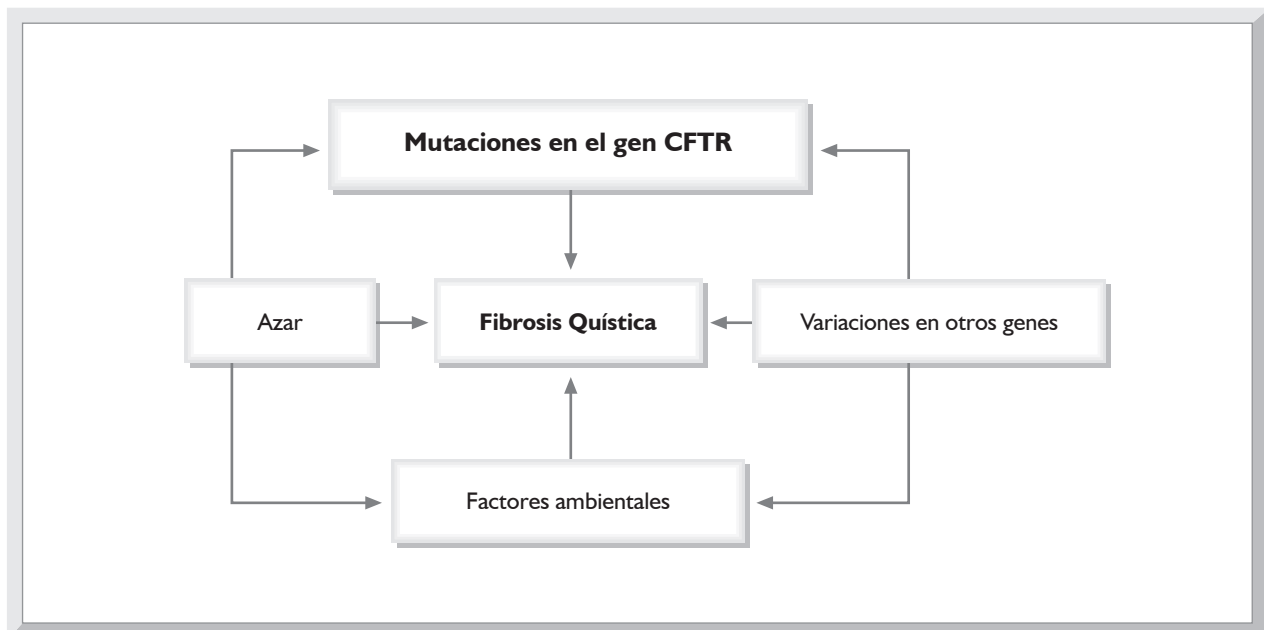
c) Interacción entre genes

Varios estudios se han realizado que evalúan la interacción entre CFTR y genes modificadores (CFTR-MBL o CFTR-TGF β 1, por ejemplo), mostrando evidencias de mayor efecto de las variantes en genes modificadores en pacientes no-homocigotos para p.F508del o que tengan otras mutaciones severas⁽²⁶⁾ y entre éstos últimos (MBL- TGF β 1)⁽³¹⁾. En este estudio de más de 1000 pacientes pediátricos canadienses, los individuos con genotipos asociados a déficit de MBL tenían, como lo descrito en los párrafos anteriores, mayor declinación de VEF₁ (y también infección más precoz por *Pseudomonas*), pero que esta declinación era aún más marcado en los que además tenían genotipos asociados a alta producción de TGF β 1.

d) Interacciones genes-ambiente

Hay individuos que son más susceptibles que otros a daño frente a noxas exógenas. Estas diferencias pueden deberse, por ejemplo, a la magnitud, duración o momento de la exposición, o a la condición basal de salud del sujeto, pero es también plausible considerar que existen diferencias genéticas que pueden modular la respuesta de un individuo a agentes ambientales. Como se mencionó antes, hay información contradictoria en relación al efecto de la exposición personal o pasiva al tabaco y la función pulmonar en personas con FQ. Esto pudiera explicarse por diferencias en el diseño y poder de los estudios, pero también podría ser fruto de diferencias en susceptibilidad individual de los participantes. Un estudio retrospectivo de Collaco et al⁽³²⁾ evaluó la asociación entre función pulmonar, expresada como VEF₁ en seguimiento longitudinal y VEF₁ estimado a los 20 años, con la exposición al tabaco en la vida intrauterina y/o intradomiciliaria, en más de 800 pacientes con FQ y relacionó los hallazgos con el genotipo CFTR (homocigotos p.F508del o no, es decir, con 1 o ninguna copia de p.F508del) y en la posición -509 en el promotor y el codón 10 del gen TGF β 1. Los autores encontraron que los pacientes expuestos a humo de tabaco tenían VEF₁ "cross-sectional" y longitudinal significativamente menor que sus contrapartes no expuestos, y que el compromiso en función pulmonar entre los expuestos era aún mayor en los pacientes no-homocigotos p.F508 del. Los homocigotos TT en TGF β 1-509 y CC el codón 10 expuestos a tabaco también tenían mayor reducción en función pulmonar que aquellos expuestos, pero con otros genotipos. Así, por ejemplo, un paciente con FQ expuesto a tabaco tenía, en promedio, entre 6-10 puntos de percentil menos de VEF₁ que uno no expuesto, y si además, tenía el genotipo -509TT, la reducción en VEF₁ era casi de 20% en

Figura 1.- La interacción entre los factores que contribuyen a las manifestaciones clínicas de la Fibrosis Quística



comparación con un individuo con FQ no expuesto. Es decir, el tabaquismo pasivo reduce la función pulmonar en pacientes con FQ, pero este efecto es de mayor magnitud en presencia de las variantes en el gen TGF β 1. Esto sugiere una interacción gen-ambiente, y que ciertos individuos con FQ serían aún más vulnerables al efecto nocivo del tabaco.

En síntesis, la FQ es una enfermedad monogénica, pero el fenotipo o manifestaciones clínicas de los pacientes son resultado de la interacción de múltiples factores, tanto genéticos como ambientales, con las mutaciones en el gen CFTR, lo que la hace una enfermedad compleja o multifactorial⁽³³⁾ (Figura 1). Este resumen de algunas publicaciones sobre factores modificadores ilustra los avances como también las dificultades en su identificación. Hay estudios con resultados negativos para genes candidatos que parecían biológicamente plausibles, y con varios estudios con resultados aparentemente contradictorios. Este es un escenario común para la mayoría de las enfermedades en los que se han realizado este tipo de análisis, pero el avance y la disponibilidad de técnicas de genómica y la formación de consorcios internacionales que permiten estudiar miles de variantes en grandes números de pacientes continuarán facilitando la identificación de modificadores y contribuyendo al conocimiento de las causas de la variabilidad clínica de la FQ.

REFERENCIAS

- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-65.
- Gutiérrez HH, Sánchez I, Schidlow DV. Cystic fibrosis care in Chile. *Curr Opin Pulm Med* 2009.
- McAuley DF, Elborn JS. Cystic fibrosis: basic science. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:93-100.
- Consortium TCFG-P. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993;329:1308-13.
- Castaldo G, Tomaiuolo R, Vanacore B, et al. Phenotypic discordance in three siblings affected by atypical cystic fibrosis with the F508del/D614G genotype. *J Cyst Fibros* 2006;5:193-5.
- Kerem E, Corey M, Kerem BS, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis--analysis of the most common mutation (delta F508). *N Engl J Med* 1990;323:1517-22.
- Kristidis P, Bozon D, Corey M, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992;50:1178-84.
- Dorfman R, Li W, Sun L, et al. Modifier gene study of meconium ileus in cystic fibrosis: statistical considerations and gene mapping results. *Hum Genet* 2009.
- Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia* 2009;52:1858-65.
- Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA* 2009;302:1076-83.
- Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1331-7.
- Campbell PW, 3rd, Parker RA, Roberts BT, Krishnamani MR, Phillips JA, 3rd. Association of poor clinical status and heavy exposure to tobacco smoke in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the F508 deletion. *J Pediatr* 1992;120:261-4.
- Kovesi T, Corey M, Levison H. Passive smoking and lung function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1266-71.
- McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008;153:752-7.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;316:1771-5.
- Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583-91.
- Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2009;123:714-22.
- Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107:1-13.
- Farrell PM, Lai HJ, Li Z, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005;147:S30-6.
- Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after Pseudomonas aeruginosa acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:277-87.
- Robinson TE, Leung AN, Chen X, Moss RB, Emond MJ. Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with Pseudomonas infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1107-17.
- Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:237-60.
- Accurso FJ, Sontag MK. Seeking modifier genes in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:289-90.
- Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:559-66.
- Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:1443-53.
- Bremer LA, Blackman SM, Vanscoy LL, et al. Interaction between a novel TGFB1 haplotype and CFTR genotype is associated with improved lung function in cystic fibrosis. *Hum Mol Genet* 2008;17:2228-37.
- Brazova J, Sismova K, Vavrova V, et al. Polymorphisms of TGF-beta1 in cystic fibrosis patients. *Clin Immunol* 2006;121:350-7.
- Gabolde M, Guilloud-Bataille M, Feingold J, Besmond C. Association of variant alleles of mannose binding lectin with severity of pulmonary disease in cystic fibrosis: cohort study. *BMJ* 1999;319:1166-7.
- Buranawuti K, Boyle MP, Cheng S, et al. Variants in mannose-binding lectin and tumour necrosis factor alpha affect survival in cystic fibrosis. *J Med Genet* 2007;44:209-14.
- Olesen HV, Jensenius JC, Steffensen R, Thiel S, Schiøtz PO. The mannan-binding lectin pathway and lung disease in cystic fibrosis--disfunction of mannan-binding lectin-associated serine protease 2 (MASP-2) may be a major modifier. *Clin Immunol* 2006;121:324-31.
- Dorfman R, Sandford A, Taylor C, et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 2008;118:1040-9.
- Collaco JM, Vanscoy L, Bremer L, et al. Interactions between secondhand smoke and genes that affect cystic fibrosis lung disease. *JAMA* 2008;299:417-24.
- Dipple KM, McCabe ER. Modifier genes convert "simple" Mendelian disorders to complex traits. *Mol Genet Metab* 2000;71:43-50.