

## EDITORIAL

### **Claudia Patricia Jaimes Bernal**

Universidad de Boyacá. Tunja. Colombia

### **Antonio Caruz**

Departamento de Biología Experimental, Unidad de Inmunogenética, Universidad de Jaén, Jaén, Spain

**Citar este artículo así:** Jaimes-Bernal CP, Carduz A. Genes asociados con la resistencia a las enfermedades infecciosas. Enfoques empleados para su hallazgo. 2022; 9(1): 13-16.

### **Genes asociados con la resistencia a las enfermedades infecciosas. Enfoques empleados para su hallazgo**

A lo largo de la evolución se ha encontrado que las enfermedades infecciosas son responsables de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad en las poblaciones humanas, algunas de las cuales han sido asociadas con el genotipo de los individuos afectados por la enfermedad, sin esto implicar que sean consideradas como enfermedades genéticas. Diferentes estudios han reportado que variantes a nivel del genoma son los responsables de la resistencia o susceptibilidad a algunas enfermedades infecciosas. Esto podría permitir afirmar que las infecciones que presentan este comportamiento harían parte del grupo de rasgos genéticos complejos, donde coexisten patógeno, componentes hereditarios y factores ambientales (dieta, estilo de vida, entre otros) (1-3).

También se ha demostrado que individuos que tienen una mutación o variantes en su ADN relacionadas con una enfermedad monogénica, poseen una ventaja selectiva frente a algunos patógenos en particular. Respecto a esta asociación, posiblemente surge por presiones de selección en regiones geográficas en las cuales el agente etiológico responsable de la enfermedad es endémico, aunque otros son considerados fortuitos (4). Por lo tanto, es posible que variantes en la secuencia del ADN permanezcan en las poblaciones por la presión evolutiva ejercida por algunas enfermedades (1-3).

Por ejemplo, sujetos con solo un alelo mutado en el gen *HBB*, es decir heterocigotos, tienen el rasgo de células falciforme y son resistentes al *Plasmodium falciparum*, dado que mitigan la parasitemia y

evitan el paludismo grave (5). Esta resistencia al *P. falciparum* también se ha observado en individuos con mutaciones en otros genes, como el *G6PD* (diagnosticados con anemia hemolítica), o en el gen *HBA* (diagnosticados con Talasemia) (6).

En cuanto a las infecciones causadas por virus, existen personas resistentes a las infecciones causadas por virus del Ébola y Marburg asociada a mutaciones en el gen *NPC1* (Enfermedad de Niemann-Pick C1) (6). Por otro lado, en la historia evolutiva de la infección causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se han estudiado a un grupo de individuos altamente expuestos no infectados o HESN por sus siglas en inglés que, a pesar de estar expuestos a múltiples factores de riesgo (relaciones sexuales sin protección, uso compartido de jeringuillas, transfusiones sanguíneas, entre otras), no desarrollan la infección. Esta resistencia ha sido asociada al gen *CCR5* y a una variante en particular, la más reconocida hasta ahora, la delección de 32 pares de bases (*rs333*), sin embargo, existen muchos otros genes que también han mostrado tener este mismo efecto.

Chapman y Hill (2012) refirieron asociaciones entre enfermedades infecciosas y algunos polimorfismos genéticos, por ejemplo, la eliminación espontánea del virus de la hepatitis C y el SNP *rs8099917* localizado en el gen *IL28B* (7).

Para establecer estas asociaciones entre las variantes genéticas y las enfermedades infecciosas se han empleado diferentes estrategias que ha favorecido estos hallazgos y se agrupan así: 1) Con hipótesis (estudios de genes candidatos), 2) expediciones de pesca sin hipótesis (GWAS, Whole exome/genome sequencing o RNAseq) y 3) enfoque adicional, que incluiría estudios de individuos con enfermedades monogénicas raras subyacentes a susceptibilidad a una gama de patógenos (8).

En cuanto a los estudios de asociación alélica (genes candidatos) se comparan las frecuencias de los alelos de genes previamente seleccionados por medio de estudios de casos y controles (2). Han sido ampliamente empleados en esta búsqueda y análisis de enfermedades infecciosas y variantes genéticas asociadas a la respuesta inmune (resistencia o susceptibilidad).

Al mencionar los estudios GWAS, estos han cambiado el panorama de la asociación genética en enfermedades complejas, porque han permitido estudiar muchos genes asociados a enfermedades complejas, como es el caso de las enfermedades autoinmunes, sin embargo, para las enfermedades infecciosas, el número de genes asociados identificados mediante esta estrategia no es tan grande,

posiblemente, por la intervención del agente infeccioso, quien tiene variaciones en sí mismo y dificulta este proceso. En segundo lugar, esta baja asociación también puede estar dada por el tipo de población, las mezclas étnicas, es decir, los componentes genéticos ancestrales individuales. Finalmente, existen regiones genómicas que no están representadas, especialmente aquellas que tienen variaciones de número de copias o estructurales (*CR1*, Inmunoglobulinas, *KIR*, etc).

Más recientemente con la secuenciación de nueva generación (NGS), que permite la secuenciación del genoma completo o del exoma, se ha dado inicio a una nueva etapa relacionada con la genética de las enfermedades complejas. Un ejemplo, de un estudio reciente, fue el realizado en pacientes que fueron afectados por el virus SARS-CoV-2, pandemia COVID-19. Esta investigación facilitó el descubrimiento de algunas variantes genéticas responsables de una mayor susceptibilidad del hospedador al virus y que conducían al paciente a una neumonía potencialmente mortal. Estas variantes asociadas con deficiencias en las proteínas codificadas por presentaron diferentes patrones de herencia. Se observó un patrón de herencia autosómico dominante para los genes *TLR3*, *TICAM1*, *TBK1* e *IRF3*; un patrón de herencia autosómico recesivo, para el gen *IRF7*, pero también se identificaron variantes en genes nuevos como *UNC93B1*, *IFNAR1* e *IFNAR2* de herencia autosómica dominante (9).

No obstante, no siempre todas las poblaciones presentan el mismo comportamiento, posiblemente por algunas limitaciones relacionadas con el tamaño de muestra reducido. Además, para poder generar conclusiones se requiere de enfoques multidisciplinarios que evalúen a aquellas poblaciones de individuos que presentan una respuesta inmune diferencial (10).

También es importante destacar, que en las últimas décadas se han reportado avances en la determinación de la base molecular de la respuesta inmune innata y adquirida que han conducido a la identificación de numerosos y diversos genes involucrados en este proceso. En general, tras los diferentes hallazgos se ha podido evidenciar que existe relación entre los factores genéticos del patógeno y los del huésped que influyen en aspectos como la variabilidad de las tasas de infección, respuestas inmunitarias, susceptibilidad a la infección, progresión y gravedad de la enfermedad y respuesta a intervenciones terapéuticas. Por lo tanto, la investigación en la era posgenómica ha ayudado a mejorar la comprensión de la patogénesis de las enfermedades infecciosas y la respuesta inmune y a futuro se convertirán en una guía para el desarrollo de vacunas y estrategias de tratamiento (11).

## REFERENCIAS

1. Donaldson, P., Daly, A., Ermini, L. & Bevitt, D. Genetics of complex disease. (2016).
2. Burgner, D., Jamieson, S. E. & Blackwell, J. M. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect. Dis.* **6**, 653–663 (2006).
3. Hirschhorn, J. N., Lohmueller, K., Byrne, E. & Hirschhorn, K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet. Med.* **4**, 45–61 (2002).
4. Withrock, I. C. et al. Genetic diseases conferring resistance to infectious diseases. *Genes and Diseases* **2**, 247–254 (2015).
5. Hebbel, R. P. Sickle hemoglobin instability: A mechanism for martial protection. *Redox Rep.* **8**, 238–240 (2003)
6. Carette, J. E. et al. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature* **477**, 340–343 (2011).
7. Chapman, S. J. & Hill, A. V. S. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat. Rev. Genet.* **13**, 175–188 (2012).
8. Chapman, S. J. & Hill, A. V. S. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat. Rev. Genet.* **13**, 175–188 (2012).
9. Zhang, Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science (80-. )*. **370**, (2020).
10. Biasin, M., De Luca, M., Gnudi, F. & Clerici, M. The genetic basis of resistance to HIV infection and disease progression. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **9**, 319–334 (2013)
11. Geller, G. et al. Genomics and infectious disease: A call to identify the ethical, legal and social implications for public health and clinical practice. *Genome Med.* **6**, 1–13 (2014)



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons  
Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional