

Los polimorfismos genéticos y las enfermedades del hígado

R. Bataller

Institut de Malalties Digestives. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La investigación de las bases genéticas de las enfermedades humanas es un tema de gran actualidad en la medicina actual. Este creciente interés en los estudios genéticos es debido a la reciente publicación de la secuencia completa del genoma humano y al desarrollo de modernas técnicas para detectar variaciones genómicas¹. En los últimos años se ha descrito aproximadamente un millón y medio de mutaciones en el genoma humano que afectan a más del 1% de la población. Dichas mutaciones se denominan polimorfismos genéticos. La mayoría de estos polimorfismos pueden encontrarse en una base de datos, que es accesible vía Internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). La forma más común de polimorfismos es la sustitución de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP). La mayoría de los SNP no tienen expresión fenotípica y son utilizados para estudios de poblaciones. Sin embargo, otros SNP afectan la expresión o la composición de la proteína que codifican y son considerados «funcionales»². Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que diversos polimorfismos funcionales están implicados en la susceptibilidad individual a padecer enfermedades autoinmunes, degenerativas o neoplásicas³. Además, los polimorfismos genéticos pueden explicar las variaciones individuales en la progresión de diversas enfermedades o a la diferente respuesta terapéutica. Aunque el impacto de los estudios genéticos en la práctica clínica es todavía limitado, es probable que el genotipado de los pacientes sea una herramienta útil en un futuro próximo.

Algunos estudios recientes indican que los polimorfismos genéticos están implicados en la susceptibilidad a padecer diversas enfermedades hepáticas, así como en su progresión y respuesta terapéutica⁴. La mayoría de estudios ha investigado los factores genéticos que influyen en la progresión de la fibrosis hepática, que es la acumulación de matriz extracelular que acompaña a la mayoría de enfer-

medades hepáticas crónicas⁴. Así, diversos polimorfismos influyen en la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), enfermedades autoinmunes o hepatopatía alcohólica⁵⁻⁷. Estos polimorfismos podrían explicar por qué no todos los pacientes que padecen una hepatopatía crónica de similar etiología progresan a cirrosis hepática. Sin embargo, antes de que los resultados de los estudios genéticos puedan ser aplicados en la hepatología clínica, diversos problemas deben ser solventados. Muchas investigaciones han generado resultados contradictorios, en gran parte debido a limitaciones en el diseño de los estudios (número reducido de pacientes, no estratificación por raza, métodos estadísticos inadecuados...). Además, el papel de polimorfismos de genes que ejercen un papel clave en la patogenia de muchas enfermedades hepáticas no ha sido aún evaluado. Finalmente, la mayoría de las enfermedades hepáticas son tal vez debidas a la interacción entre factores ambientales y genéticos. Se desconoce, sin embargo, si los factores ambientales influyen sobre el efecto de los polimorfismos genéticos en pacientes con enfermedades hepáticas. La realización de estudios genéticos multicéntricos cuidadosamente diseñados ayudará a identificar con mayor precisión los componentes genéticos de las enfermedades hepáticas.

El papel de las variaciones genéticas en la hepatopatía alcohólica ha sido ampliamente estudiado. La hepatopatía alcohólica es consecuencia de la interacción entre factores conductuales, ambientales y genéticos. Aunque existe una correlación entre la cantidad de alcohol consumida y el grado de daño hepático, es bien sabido que existe una gran variabilidad individual. Ante una ingesta similar de alcohol, algunos pacientes sólo desarrollan esteatosis y una mínima fibrosis, mientras otros desarrollan una cirrosis hepática. Las variaciones en genes que codifican las enzimas que metabolizan el alcohol (alcohol deshidrogenasa, acetaldehído deshidrogenasa y citocromo p450IIE1) han sido objeto de un gran número de estudios. Algunos estudios iniciales sugirieron que los pacientes que metabolizan más rápidamente el alcohol a acetaldehído eran propensos a progresar a cirrosis hepática^{7,8}. Sin embargo, estudios recientes no han confirmado estas observaciones⁹. Otros estudios han investigado las variaciones en genes

Correspondencia: Dr. R. Bataller.
142# Glaxo Building.
Department of Medicine and Biochemistry&Biophysics.
The University of North Carolina at Chapel Hill.
Chapel Hill, NC 27599-7038. EE.UU.
Correo electrónico: bataller@med.unc.edu

implicados en la patogenia de la lesión hepática inducida por el alcohol. Así, polimorfismos en genes que regulan la respuesta inflamatoria (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina 1- β e interleucina 10), en el receptor del lipopolisacárido o en enzimas antioxidantes influyen en la progresión de la fibrosis hepática en individuos alcohólicos¹⁰.

Un gran número de estudios ha analizado la influencia de los polimorfismos genéticos en la historia natural de la hepatitis crónica por el VHC. Las variaciones en genes implicados en la respuesta inmune antiviral (haptoglobina, interleucina 10, MxA) se asocian a una mayor susceptibilidad a contraer una infección crónica por el VHC e influyen en la respuesta al tratamiento con interferón¹¹. Se sabe que los enfermos con hepatitis crónica por el VHC progresan de manera muy diferente. Mientras unos enfermos presentan fibrosis mínima y no suelen desarrollar cirrosis (fibrosadores lentos), otros progresan de manera relativamente rápida a cirrosis hepática (fibrosadores rápidos). Aunque algunos factores, como el sexo masculino, la edad avanzada, la coinfección con otros virus o el consumo de alcohol, influyen sobre la progresión de la enfermedad, los factores genéticos podrían desempeñar un papel al respecto. Los polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmune antiviral, como la proteína TAP2 o diversos alelos del complejo de histocompatibilidad tipo II (HLA-II), modifican la progresión de la enfermedad. Asimismo, las variaciones en los genes que codifican citocinas proinflamatorias (TNF- α) o profibrogénicas (TGF- β y angiotensinógeno) influyen en una mayor progresión a la cirrosis hepática⁵. El papel del polimorfismo C282Y del gen de la hemocromatosis (HFE) es controvertido. Los pacientes heterocigotos para el C282Y no desarrollan hemocromatosis, pero presentan un ligero aumento en la absorción de hierro. Este pequeño exceso en los depósitos de hierro podría potenciar el efecto fibrogénico del VHC y, por tanto, facilitar el desarrollo de fibrosis avanzada. Así, numerosos estudios indican que los pacientes heterocigotos para el C282Y que están infectados por el VHC progresan más rápidamente a cirrosis hepática¹². Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta asociación. Son necesarios estudios a gran escala cuidadosamente diseñados para clarificar esta cuestión.

Desde hace décadas, los estudios de agregación familiar han sugerido que las enfermedades hepáticas de origen autoinmune tienen un componente genético. Sin embargo, se desconocían los genes implicados. Algunos estudios recientes indican que los polimorfismos de genes que regulan la respuesta inmune o la inflamación se asocian a una mayor predisposición a padecer una cirrosis biliar primaria, una hepatitis crónica autoinmune o una colangitis esclerosante primaria. Estos genes incluyen diversos alelos del complejo HLA-II, el TNF- α , la interleucina 1- β y la vitamina D^{6,13}. Además, los polimorfismos de algunos de estos genes también influyen en la progresión de la cirrosis biliar primaria y la hepatitis crónica autoinmune a cirrosis hepática. Por último, un polimorfismo de la apolipoproteína E influye en la respuesta al ácido ursodesoxicólico en los pacientes con cirrosis biliar pri-

maria, lo que sugiere que los factores genéticos también pueden condicionar la diferente respuesta individual a este fármaco¹⁴.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una enfermedad cuya incidencia ha aumentado recientemente en los países desarrollados. La obesidad, la dislipemia y la diabetes tipo 2 son los factores etiológicos más frecuentes. Hoy se sabe que el curso de la NASH no es tan benigno como se creía, pues un tercio de pacientes presentan fibrosis hepática y un 10% desarrollan cirrosis. Diversos polimorfismos de genes implicados en el metabolismo lipídico y en la resistencia a la insulina se han involucrado en la susceptibilidad de desarrollar dislipemia y NASH¹⁵. Los factores genéticos que influyen sobre el desarrollo de fibrosis son menos conocidos. Algunos estudios sugieren que los heterocigotos C282Y del HFE son más propensos a presentar fibrosis grave¹⁶. Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta asociación.

Por último, factores genéticos también influyen el curso del trasplante hepático. Los polimorfismos de los genes implicados en la respuesta inmune e inflamatoria influyen en la aparición y la gravedad del rechazo hepático¹⁷. De manera similar, diversos polimorfismos influyen sobre la reinfección por el VHC y su progresión a cirrosis¹⁸. Es interesante resaltar que los polimorfismos del donante del hígado trasplantado, y no sólo del receptor, influyen el curso clínico del injerto. En un futuro, es probable que la genotipificación del donante y del receptor incluya el análisis de diversos polimorfismos con el fin de elegir el receptor óptimo para cada hígado.

En conclusión, los polimorfismos genéticos pueden influir en la aparición y el curso de un gran número de enfermedades hepáticas. Las variaciones en genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo lipídico, en la respuesta inmune o en la fibrogénesis pueden explicar por qué ciertas personas adquieren una enfermedad hepática o ésta progresa más rápidamente. En un futuro próximo la genotipificación de los pacientes podría ser útil para predecir la evolución de una hepatopatía y elegir el tratamiento óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
2. Syvanen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet* 2001;2:930-42.
3. Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 2000;355:308-11.
4. Bataller R, North K. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical review [en prensa]. *Hepatology* 2002.
5. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, et al. Host genetic actors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-33.
6. Tanaka A, Quaranta S, Mattalia A, Coppel R, Rosina F, Manns M, et al. The tumor necrosis factor-alpha promoter correlates with progression of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:826-9.

7. Yamauchi M, Maezawa Y, Mizuhara Y, Ohata M, Hirakawa J, Nakajima H, et al. Polymorphisms in alcohol metabolizing enzyme genes and alcoholic cirrhosis in Japanese patients: a multivariate analysis. *Hepatology* 1995;22:1136-42.
8. Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G, Bellentani S, Tiribelli C, Giacca M. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage. *Mol Med* 2001;7:255-62.
9. Carr LG, Hartleroad JY, Liang Y, Mendenhall C, Moritz T, Thomasson H. Polymorphism at the P450IIIE1 locus is not associated with alcoholic liver disease in Caucasian men. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:182-4.
10. Jarvelainen HA, Orpana A, Perola M, Savolainen VT, Karhunen PJ, Lindros KO. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene as a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 2001;33:1148-53.
11. Yee LJ, Tang J, Gibson AW, Kimberly R, Van Leeuwen DJ, Kaslow RA. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2001;33:708-12.
12. Smith BC, Gorge J, Guzail MA, Day CP, Daly AK, Burt AD, et al. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1695-9.
13. Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Donaldson PT. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999;117:645-52.
14. Corpechot C, Benlian P, Barbu V, Chazouilleres O, Poupon RE, Poupon R. Apolipoprotein E polymorphism, a marker of disease severity in primary biliary cirrhosis? *J Hepatol* 2001;35:324-8.
15. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon PJ, Berthezene F, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:995-9.
16. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
17. Bathgate AJ, Pravica V, Perrey C, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC, Hutchinson IV. The effect of polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 genes in acute hepatic allograft rejection. *Transplantation* 2000;69:514-7.
18. Tambur AR, Ortelgel JW, Ben-Ari Z, Shabtai E, Klein T, Michowiz R, et al. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:1475-80.