LA GENÉTICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: REVISIÓN LITERARIA

AUTOR: ANA SOFÍA CERVANTES ESNAURRIZAR

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una patología autoinmune caracterizada por la degeneración de la mielina y por neuroinflamación. La desmielinización provoca distintos signos y síntomas que incluyen alteraciones motoras y alteraciones sensitivas dependiendo de la zona en la que ocurre la lesión. Al ser una enfermedad autoinmune, la EM está provocada por una desregularización en los linfocitos autorreactivos de mielina. Se ha observado que esta patología está relacionada con distintos alelos del gen HLA-DRB1, el cual codifica para la cadena beta del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo 2 (MHC-II) en humanos.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neuroinflamatoria crónica autoinmune que se caracteriza por la desmielinización multifocal del sistema nervioso central. Este padecimiento se produce por una desregulación en la respuesta inmunitaria por parte de los linfocitos T y de las citocinas. Se cree que esta desregulación es el resultado de una interacción entre genética y ambiente que promueve cambios que desencadenan un fenotipo inflamatorio y neurodegenerativo (1).

En la EM los leucocitos del sistema inmune periférico se desplazan al sistema nervioso central donde comienzan a liberar citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF. Estas citocinas liberadas actúan en las células de la microglía provocando que se liberen aún más moléculas y se produzca más inflamación. Así mismo, las citocinas liberadas por la microglía favorecen la activación de Th1 o Th17, autorreactivos a mielina. Esto inflama, daña y deteriora el tejido nervioso, especialmente la mielina, causando alteraciones en la conducción neuronal (1).

Se cree que la esclerosis múltiple, como muchas de las enfermedades autoinmunes, tiene una predisposición genética. Se han encontrado alelos específicos del gen HLA relacionados con el desarrollo de la patología.

CARACTERÍSTICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una patología inflamatoria y autoinmune, este padecimiento se presenta entre los 20 y 40 años con un pico de presentación a los 25 años, así mismo, su incidencia es mayor en mujeres que en hombres, la proporción calculada es de 2.3:1. En México, según cálculos del gobierno, existen 20 mil pacientes con EM, lo cual se relaciona con una prevalencia de 15 a 17 por cada 100 mil habitantes (2). Algunos factores de riesgo para el desarrollo de la patología son infecciones virales, específicamente por

Epstein-Barr, la deficiencia de vitamina D, el tabaquismo y tener antecedentes de historia familiar.

Los signos y síntomas de la enfermedad son diversos y dependen de la localización de las lesiones desmielinizantes. Las localizaciones más comunes son la zona periventricular del encéfalo, el nervio y quiasma óptico, el tronco encefálico, los pedúnculos cerebelosos y la médula espinal. En general, los síntomas incluyen debilidad muscular, alteraciones motrices, alteraciones en la sensibilidad y deterioro intelectual. Al ser el nervio y el quiasma ópticos una localización común del daño, uno de los síntomas principales son las alteraciones visuales (3).

El diagnóstico de esclerosis múltiple se basa en la clínica con ciertos criterios de dispersión espacial y temporal. Uno de los criterios diagnósticos es el de McDonald en el cual se define un brote como un episodio de más de 24 horas en el que se presentan alteraciones neurológicas típicas de EM; se deben presentar 2 o más episodios en menos de un mes. Otro criterio es la existencia de una lesión en al menos 2 áreas, que pueden ser periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal; estas lesiones deben ser observables en más de un estudio (4).

En este momento no existe tratamiento que frene por completo el avance de la esclerosis múltiple, ni un medicamento que sea capaz de restaurar la mielina en zonas lesionadas. Por esto, el tratamiento se basa en tratar los brotes, modificar la enfermedad, tratar los síntomas y rehabilitar al paciente. Para el tratamiento de los brotes se utilizan glucocorticoides intravenosos que ayudan a reducir la intensidad y duración del brote. El tratamiento modificador de la enfermedad busca disminuir la cantidad de brotes y desacelerar la evolución de la patología; esto se logra administrando Interferón beta, Acetato de glatiramer, Natalizumab o Mitoxantrona. Por otro lado, el tratamiento sintomático dependerá de la presentación que cada paciente muestre en cada brote. Y, por último, la rehabilitación en sus distintas formas es fundamental para mejorar el estado del paciente y prevenir complicaciones (4).

El pronóstico de la enfermedad depende de cada persona y de un número de signos, pero en general la expectativa de vida es de 25 a 30 años después del inicio de la enfermedad. Los signos que hacen pensar en un diagnóstico desfavorable son: edad tardía de inicio (>40), cuando los síntomas de inicio son motores, cuando existe una progresión rápida, la presencia de episodios frecuentes durante los primeros años y un breve intervalo entre los dos episodios de inicio. Por el contrario, una edad temprana de inicio, sexo femenino, síntomas visuales de inicio, pocos brotes en los primeros dos años y una progresión lenta son signos que indican un pronóstico más favorable (3).

LA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD

Se ha observado que la esclerosis múltiple tiene un factor de herencia. El gen que se ha relacionado con la aparición de esta enfermedad es HLA-DRB1 o gen de antígenos leucocitarios humanos clase II, DR beta 1 (1)(5).

En un estudio por "The international Multiple Sclerosis Genetics Consortium" y "The Wellcome Trust Case Control Consortium 2", publicado en la revista Nature, se identificaron 3 alelos de HLA-DRB1 relacionados a la aparición de EM. Este fue un estudio de asociación del genoma completo (GWAS, genoma-wide association study, por sus siglas en inglés) en el que se comparó el genoma de 9,772 pacientes con esclerosis múltiple (casos) y el genoma de 17,376 controles; 15 países con ascendencia europea fueron representados en el estudio. Se buscaron polimorfismos de nucleótidos sencillos (SNP) y se identificaron 95 regiones con al menos un SNP relacionado a la esclerosis múltiple. Posteriormente, se analizó el gen HLA en 6 loci comparándolo con los SNPs. De esta manera se encontró que el alelo DRB1*15:01 tiene la asociación más fuerte a esclerosis múltiple entre todos los alelos, contando los SNP. También se encontró que existe un alelo protector de clase 1 identificado como HLA-A*02:01, este también está relacionado con el desarrollo del padecimiento. Otros alelos encontrados fueron DRB1*03:01 y DRB1*13:03 (6).

CARACTERÍSTICAS DEL GEN HLA

El gen HLA codifica el MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) de las células humanas. El MHC es un conjunto de glucoproteínas en la membrana celular que funcionan como presentadoras de antígenos para la activación de los linfocitos T. El locus HLA codifica tres clases de moléculas MHC, las regiones se pueden dividir en genes MHC clásicos y genes MHC no clásicos. Dentro de los genes MHC clásicos se pueden encontrar los clase I (HLA-B, HLA-C y HLA-A) que codifican para glucoproteínas de la membrana presentes en casi todas las células nucleadas y que activan a los linfocitos T citotóxicos presentando antígenos intracelulares; los clase II (HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR) son los que codifican para las glucoproteínas en la membrana de las células presentadoras de antígenos y que activan a los linfocitos T cooperadores (Th) presentando antígenos extracelulares; los clase III son genes que codifican para proteínas que no tienen función en la presentación de antígeno a linfocitos T (7).

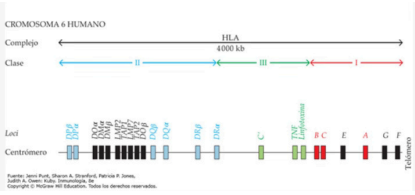

Figura 1: Organización de los genes encontrados en el locus MHC humano (7).

El gen HLA-DR es parte de los genes MHC clásicos clase II y por tanto codifica para el complejo de histocompatibilidad II. Estas moléculas están formadas por dos cadenas de glucoproteínas, una cadena α y una β unidas por interacciones no covalentes. Ambas cadenas contienen dos dominios externos, una región transmembrana y un segmento de anclaje citoplásmico. Los dominios externos α1 y β1 forman el surco de enlace a péptidos en donde se une el antígeno por presentar (7).

HLA-DRB1 codifica para la cadena β de MHC II. Este se encuentra en 6p21.32, es decir, se encuentra en el cromosoma 6 en su brazo pequeño dentro de la banda 2 en su

sub-banda 1 y en la región más específica .32. Este gen tiene 6 exones que codifican para distintos dominios de la proteína (8).

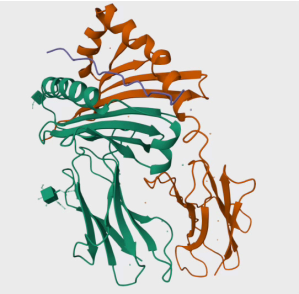

Figura 2: Estructura de MHC-II, proteína codificada por el gen HLA-DRB1 (9).

MECANISMO DE HERENCIA DEL GEN HLA-DRB1

Todos los genes que se encuentran en el locus MHC, incluido HLA-DRB1, son altamente polimórficos lo que significa que existen diversas formas (alelos) del gen. Estos polimorfismos se encuentran en la zona que codifica para el surco de unión al antígeno. Por otro lado, estos son genes tan cercanos que la frecuencia de recombinación es diminuta; es decir, son genes que forman un haplotipo y tienen herencia vinculada. Así pues, un individuo hereda un haplotipo, o conjunto de alelos, de la madre y otro del padre (7).

La forma de expresión de las moléculas de MHC también es algo compleja ya que son moléculas que se expresan de forma codominante. El que una molécula se exprese por codominancia significa que ambos haplotipos (materno y paterno) serán expresados al mismo tiempo y por las mismas células (7).

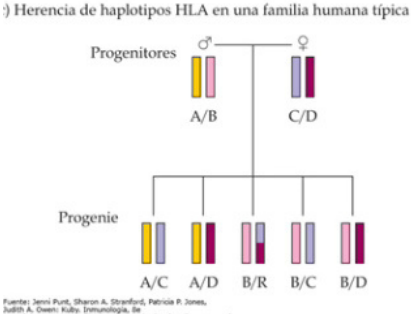

Figura 3: Explicación de la herencia genética de HLA en humanos (7).

IMPACTO CLÍNICO DE LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD

Estudiar la genética detrás de la esclerosis múltiple puede tener impacto en múltiples áreas. En el diagnóstico de la enfermedad, podría ayudar a encontrar biomarcadores claves en la esclerosis múltiple acelerando su diagnóstico e incluso permitiendo diagnosticar pacientes antes del inicio de los síntomas. En el manejo de la enfermedad sería posible crear nuevas terapias basadas en la edición genética o en la generación de nueva mielina para modificar el curso de la enfermedad y, con suerte, incluso curarla.

La farmacogenómica es un área de estudio que utiliza la información genómica de un paciente para individualizar la selección de fármacos (10). Esta individualización de la medicina permitiría un manejo de la enfermedad que tome en cuenta las características particulares del paciente. Un manejo personalizado de la enfermedad es sumamente beneficioso para el paciente ya que disminuye el riesgo de efectos secundarios y dirige al fármaco directamente a la causa del padecimiento.

CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple es una enfermedad neuroinflamatoria autoinmune provocada por un desajuste en la regulación de los linfocitos Th1 y Th17, así como de diversas citocinas. Esta enfermedad se ha ligado a la presencia de ciertos alelos del gen HLA-DRB1. Este gen es el responsable de codificar la cadena beta de la molécula de histocompatibilidad de clase dos (MHC-II), la cual es utilizada por las células presentadoras de antígeno para activar la vía de diferenciación de los linfocitos T. Si MHC-II o su gen se ven modificados, su función también podría comprometerse.

Es importante mencionar que tanto la esclerosis múltiple como el gen HLA-DRB1 siguen siendo, en su mayor parte, desconocidos, por lo que es vital continuar con las investigaciones genéticas y clínicas buscando mejorar el conocimiento de los genes MHC y el entendimiento de enfermedades autoinmunes. Para hacer esto sería recomendable expandir la población de estudio, incluir distintas etnias como latina, afroamericana, africana y asiática; esto podría ayudar a entender los distintos alelos y polimorfismos del gen HLA. Así mismo, tener pacientes de distintas etnias con la misma enfermedad podría mejorar el entendimiento de la evolución patológica y qué factores son acelerantes o inhibidores.

Entender mejor las conexiones entre la genética y el desarrollo de patologías abriría las puertas a nuevos métodos preventivos, diagnósticos y de tratamiento. Es posible que en un futuro se puedan ocupar tecnologías de edición genómica como CRISPR-Cas para, en casos graves, modificar las células con moléculas MHC-II autorreactivas y así disminuir la desmielinización en la esclerosis múltiple. El futuro es incierto, lo que es seguro es que un mejor entendimiento de la enfermedad abre las posibilidades a mejores tratamientos y pronósticos para la población.

REFERENCIAS

1. Gacetamedicademexico.com. [citado el 9 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=200
2. Instituto Mexicano del Seguro Social IM. Esclerosis múltiple, la enfermedad de las mil caras [Internet]. gob.mx. [citado el 15 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.gob.mx/imss/articulos/esclerosis-multiple-la-enfermedad-de-las-mil-caras
3. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis múltiple. Medicine [Internet]. [citado el 9 de septiembre de 2024] 2015;11(77):4610–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.04.002
4. Martinez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. Semergen [Internet]. [citado el 9 de septiembre de 2024] 2015;41(6):324–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.07.011
5. *Entry - *142857 - MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX, CLASS II, DR BETA-1; HLA-DRB1 - OMIM [Internet]. Omim.org. [citado el* 20 de octubre de 2024*]. Disponible en:* https://www.omim.org/entry/142857?search=%22multiple%20sclerosis%22&highlight=%22%28multiplicity%7Cmultiple%29%20sclerosi%
6. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature [Internet]. 2011 [citado el 20 de octubre de 2024];476(7359):214–9. Disponible en: https://www.nature.com/articles/nature10251
7. Mhmedical.com. [citado el 10 *de noviembre de* 2024]. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2951&sectionid=248866472
8. *Nih.gov. [citado el 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3123*
9. UniProt [Internet]. Uniprot.org. [citado el 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.uniprot.org/uniprotkb/P01911/entry
10. Farmacogenómica [Internet]. Genome.gov. [citado el 19 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Farmacogenomica