



**Departamento de Bioquímica,  
Microbiología, Biología Celular  
y Genética**

Universidad de La Laguna



Facultad de Farmacia  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Trabajo de Fin de Grado en Farmacia

# **FACTORES GENÉTICOS COMPARTIDOS ENTRE LA OBESIDAD Y EL ASMA**

---

Autora

**Melania Antonia González Galván**

Directores

Dra. María del Mar del Pino Yanes

Dr. Fabián Lorenzo Díaz

Curso académico 2018/2019

# ÍNDICE

Abreviaturas .....	3
Abstract .....	4
Resumen .....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
<b>1.1 Definición y prevalencia .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 La obesidad como modificador del asma.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3. Patogenia compartida entre el asma y la obesidad .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4. Estudios genéticos.....</b>	<b>8</b>
2. OBJETIVO .....	9
3. MÉTODOS.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
<b>4.1 Estudios de aleatorización mendeliana en asma y obesidad .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2. Estudios de genes candidatos en asma y obesidad.....</b>	<b>10</b>
4.2.1. Genes codificantes para los receptores beta-adrenérgicos .....	10
4.2.2. Genes codificantes para el factor de necrosis tumoral ( <i>TNF</i> ) y la linfotoxina- alfa ( <i>LTA</i> ) .....	11
4.2.3. Gen codificante para la proteína quinasa-C alfa .....	12
<b>4.3. Estudios del genoma completo.....</b>	<b>13</b>
5. CONCLUSIONES .....	15
6. BIBLIOGRAFÍA.....	15

## Abreviaturas

ACRN	Red de Investigación Clínica del Asma, del inglés Asthma Clinical Research Network
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALSPAC	Estudio Longitudinal de Avon para Padres e Hijos, del inglés <i>Avon's Longitudinal Study for Parents and Children</i>
COPDGene	Cohorte de Epidemiología Genética y EPOC
ECRHS	Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, del inglés <i>The European Community Respiratory Health Survey</i>
EGEA	Estudio Epidemiológico sobre Genética y medio ambiente
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo, del inglés <i>Genome-Wide Association Study</i>
ICS	Corticoides inhalados, del inglés <i>inhaled corticosteroids</i>
IMC	Índice de Masa Corporal
ISAAC	Estudio internacional sobre asma y alergias en la niñez, del inglés <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LTA	Linfotoxina alfa
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Óxido Nítrico
SAPALDIA	Estudio suizo de la contaminación del aire y las enfermedades pulmonares y cardíacas en adultos, del inglés <i>The population-based Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Disease in Adults</i>
SNP	Polimorfismo de nucleótido único, del inglés <i>Single Nucleotide Polimorphism</i>
TCSH	Estudio de Salud Infantil de Taiwán, del inglés <i>Taiwan Children Health Study</i>
TNF	Factor de Necrosis Tumoral

## Abstract

Obesity and asthma are two disorders with a high prevalence in the current society, which generate a significant impact on public health. The first is defined as the abnormal or excessive accumulation of fat, and asthma is described as a chronic disease that affects the respiratory system. Several studies have established a relationship between both conditions, and obesity acts a risk factor and/or as an asthma modifier, intensifying the symptoms or increasing the frequency of them. In addition, there is an important hereditary component for the two conditions. The objective of this work is to identify the shared genetic factors between obesity and asthma. A literature review identified several association studies of candidate genes and genome-wide approaches focused on the shared genetic factors between asthma and obesity. They show a causal effect of asthma on obesity and the importance of the polymorphisms of the genes encoding the  $\beta$ 2-adrenergic receptor (*ADRB2*), the  $\beta$ 3-adrenergic receptor (*ADRB3*), the tumor necrosis factor (*TNF*), the protein kinase- $\alpha$  (*PRKCA*); as well as a common genomic inversion in chromosome 16. In conclusion, genetic studies indicate the existence of genetic polymorphisms involved in the shared etiology of asthma and obesity.

**Keywords:** asthma, obesity, genetics, gene, single nucleotide polymorphism

## Resumen

La obesidad y el asma son dos trastornos con una alta prevalencia en la sociedad actual, que generan un impacto importante en la salud pública. El primero se define como la acumulación anormal o excesiva de grasa, y el asma como una enfermedad crónica que afecta al aparato respiratorio. Varios estudios han establecido una relación entre ambos, al actuar la obesidad un factor de riesgo y/o un modificador del asma, intensificando los síntomas o aumentando la frecuencia de los mismos. Además, se conoce que ambos comparten un componente hereditario importante. El objetivo de este trabajo fue identificar los factores genéticos compartidos entre la obesidad y el asma. Mediante una revisión bibliográfica se identificaron varios estudios de asociación de genes candidatos y del genoma completo de los factores genéticos compartidos entre el asma y la obesidad. En ellos, se demuestra un efecto causal del asma en la obesidad y la importancia los polimorfismos de los genes codificantes para el receptor  $\beta$ 2-adrenérgico (*ADRB2*), el gen para el receptor  $\beta$ 3-adrenérgico (*ADRB3*), el gen codificante para el factor de necrosis tumoral (TNF), el gen para la proteína quinasa- $\alpha$  (*PRKCA*); así como una inversión genómica común en el cromosoma 16 que afecta a la expresión de genes vecinos. En conclusión, los estudios genéticos indican la existencia de polimorfismos genéticos implicados en la etiología del asma y la obesidad.

**Palabras clave:** asma, obesidad, genética, gen, polimorfismo de nucleótido único

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Definición y prevalencia

La obesidad y el asma son dos trastornos con una alta prevalencia en la sociedad actual, que presentan un impacto importante en la salud pública. La obesidad es definida, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una acumulación anormal o excesiva de grasa perjudicial para la salud (1). Asimismo, el asma es una enfermedad crónica que afecta al aparato respiratorio caracterizada por ataques de asma y sibilancias. Durante los ataques de asma, se produce un aumento del revestimiento de los bronquios originándose una disminución del diámetro y como consecuencia, el flujo de aire que entra y sale de los pulmones se reduce (2). Ambos trastornos son identificados mediante las pruebas nombradas en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Pruebas diagnósticas para ambas patologías.

<b>PATOLOGÍA</b>	<b>PRUEBAS DIAGNÓSTICAS</b>
<b>OBESIDAD</b>	Índice de masa corporal (IMC): peso de la persona (kg) entre la talla (m <sup>2</sup> ). La persona obesa presenta un IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (3).
<b>ASMA</b>	Espirometría: evalúa la función pulmonar mediante diferentes medidas de aire inspirado y expirado (3).

Según datos aportados por la OMS en el año 2016, la obesidad afecta alrededor de un 13% de la población adulta a nivel mundial, habiendo triplicado su prevalencia desde el año 1975 (1). En Canarias, un estudio en el que participaron 6.729 adultos, estableció que el 30% de la población era obesa sin distinción de sexo y un 70% presentaba sobrepeso u obesidad (4). Asimismo, según la OMS, aproximadamente 235 millones de personas presentan asma a nivel mundial (2), significando el 8,6% y 14% de adultos jóvenes y niños, respectivamente (5). Además, el asma es la enfermedad no transmisible más frecuente en niños. Sin embargo, su tasa de mortalidad es baja y, generalmente, ocurre en adultos de edad avanzada. En Canarias, la prevalencia de asma en niños se ha estimado que es de un 18,4%, empleando el cuestionario del estudio internacional *Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), un valor mayor que el encontrado por el estudio ISAAC en otros lugares del mundo (6).

## 1.2 La obesidad como modificador del asma

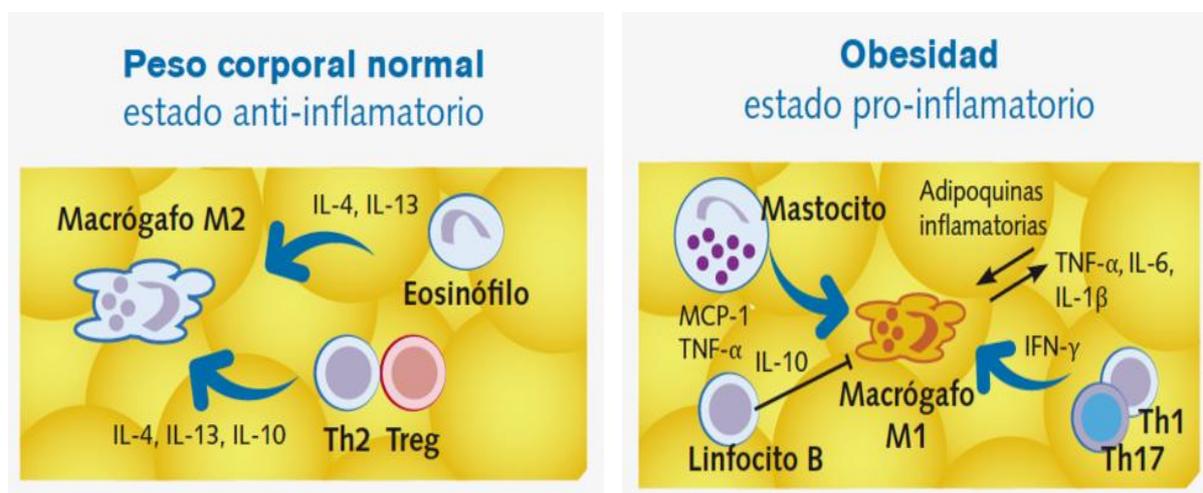
Numerosos estudios han sugerido una asociación entre la obesidad y el asma, estableciendo que la obesidad puede actuar tanto como un factor de riesgo como un modificador del asma. Los pacientes asmáticos que presentan obesidad tienen síntomas más intensificados, más frecuentes y graves. Además, se ha observado que la respuesta ante medicamentos para tratar el asma es menor en pacientes obesos, de manera que estos individuos tienen una menor calidad de vida. Es frecuente que los pacientes asmáticos y obesos no respondan bien a la medicación con corticoides inhalados (ICS, de sus siglas en inglés *inhaled corticosteroids*), posiblemente por un aumento en la producción de citoquinas inflamatorias asociadas con la obesidad o debido a la alteración en la patogénesis del asma que se produce en presencia de obesidad (3).

### 1.3. Patogenia compartida entre el asma y la obesidad

La obesidad produce cambios significativos en la fisiología pulmonar normal en adultos. El aumento excesivo de grasa en las cavidades torácicas y abdominales conduce a la compresión pulmonar y como consecuencia a la reducción del volumen pulmonar detectado mediante pruebas espirométricas (3,7). Cabe destacar que la obesidad origina un aumento del estrés oxidativo que también afecta a las vías respiratorias, especialmente en adultos con asma de inicio tardío. Se cree que este hecho está relacionado con la reducción de biodisponibilidad de la arginina, un sustrato implicado en la producción de óxido nítrico (ON), un broncodilatador endógeno, de manera que la reducción en la biodisponibilidad del mismo puede contribuir a una alteración de las vías respiratorias durante la obesidad (3).

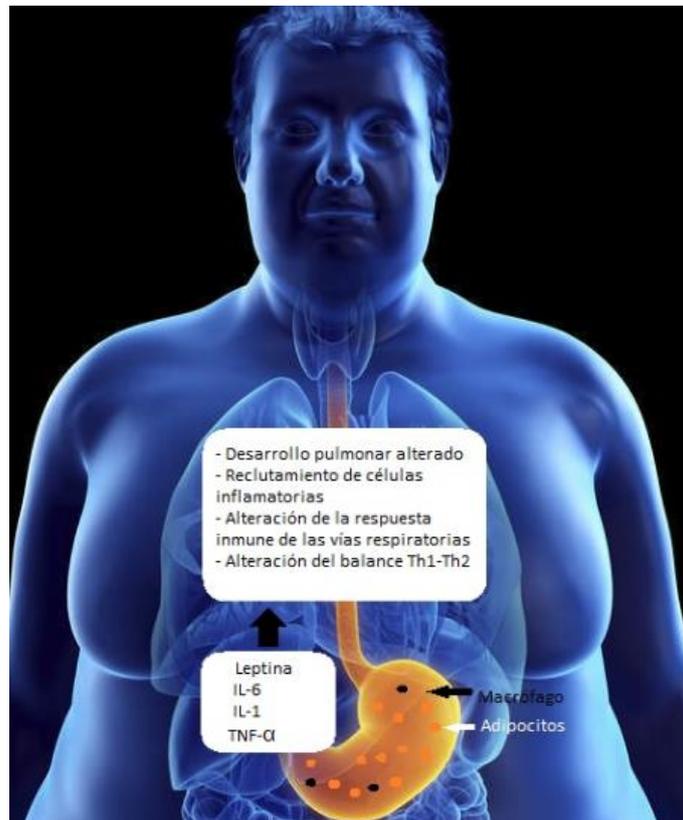
La adiposidad visceral está correlacionada con elevados niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias que reclutan macrófagos y producen citoquinas y quimiocinas, tales como leptina, interleucina (IL-6), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), etc. Aunque estén inducidas por el tejido adiposo, estas moléculas pueden afectar a los pulmones y a las vías respiratorias. Entre ellas, cabe destacar la leptina, una hormona involucrada en la regulación del apetito y la termogénesis, además de ser un mediador central de la inflamación en la obesidad. La leptina también presenta un papel importante en el desarrollo normal de los pulmones, ya que se trata de un mediador de la diferenciación de lipofibroblastos a fibroblastos normales, además de estimular la liberación de citoquinas proinflamatorias y aumentar la fagocitosis de macrófagos. Se ha observado que los niveles más altos de dicha hormona están relacionados de manera inversa con la función pulmonar (3,7,8).

Durante la obesidad se produce una complicación de la inflamación Th2 clásica (**Figura 1**). En condiciones normales, las células Th2, los eosinófilos y las células T reguladoras presentes en el tejido adiposo suprimen la inflamación por la secreción de citoquinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10 o IL-13), que a su vez activan el fenotipo anti-inflamatorio de los macrófagos M2. Sin embargo, el exceso de grasa permite la infiltración de macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y B y mastocitos en el tejido adiposo. Se produce entonces una infiltración de macrófagos proinflamatorios M1, además de la transformación de linfocitos anti-inflamatorios en células inflamatorias (Th1, Th17) (9).



**Figura 1.** Esquema representativo de la complicación de la inflamación Th2 clásica durante la obesidad. Modificado a partir de Peters *et al.* (3).

Se conoce que el asma también es una enfermedad caracterizada por la inflamación (8), de manera que el aumento de las diversas citoquinas y mediadores durante el proceso inflamatorio obeso (Th1, Th17, IL-1, TNF, etc.) van a provocar una alteración en la inflamación durante el proceso asmático (**Figura 2**). Asimismo, se han implicado respuestas inmunitarias innatas que implican vías Th17 y células linfoides innatas (ILC). Éstas tienen un papel importante en la homeostasis del tejido adiposo, de manera que los cambios en la función de las ILC en el tejido adiposo obeso contribuyen tanto a la obesidad como al asma (3).



**Figura 2.** Alteraciones en las vías respiratorias producidas como consecuencia del desarrollo de la obesidad. Durante la obesidad se produce un aumento de citoquinas proinflamatorias circulantes, y la propagación de la inflamación a través del reclutamiento de quimiocinas o mediante la elaboración de citoquinas tales como leptina, IL-6, TNF, etc, por parte de los macrófagos generando la alteración a nivel de las vías respiratorias. Figura modificada a partir de Beuther *et al.* (7).

#### 1.4. Estudios genéticos

Tanto la obesidad como el asma presentan un importante componente hereditario, de manera que muchas investigaciones se han basado en determinar si existen asociaciones genéticas entre estas dos condiciones y qué variantes genéticas estarían implicadas (10). Para ello, se han realizado principalmente dos tipos de estudios (**Tabla 2**): estudios de asociación de genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) (10).

En ambos tipos de estudios se llevan a cabo el análisis entre individuos sin asma y sin obesidad (grupo control) frente a aquellos que presentan asma y obesidad (casos), para poder identificar las variantes genéticas compartidas entre ambas patologías.

**Tabla 2.** Tipos de estudios de asociación genéticos empleados en el análisis de los factores genéticos compartidos entre el asma y la obesidad.

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Hipótesis previa</b>	<b>Región del genoma a analizar</b>
<b>Genes candidatos</b>	Sí, se requiere la selección de los genes a analizar por sospecharse que participan en la fisiopatología de la enfermedad.	Sólo la región del gen de interés.
<b>GWAS</b>	No	Analiza millones de variantes genéticas a lo largo del todo genoma. Se necesita gran cantidad de individuos para evitar los falsos positivos.

Otro método empleado es la aleatorización mendeliana, el cual se basa en la variedad aleatoria de las diferentes variantes genéticas durante el proceso de la meiosis que genera una distribución al azar de las variantes genéticas en la población. De esta manera, el método usa dichos cambios para establecer si una asociación observacional entre un factor de riesgo y un resultado se debe a un efecto causal (11).

Los polimorfismos más comunes en el genoma humano y que se han analizado con mayor frecuencia en la búsqueda de genes compartidos entre ambas patologías son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*). Se trata de cambios en un nucleótido en una posición concreta del genoma que afecta a una sola base (A,T,G,C) y que pueden afectar o no a la región codificante de un gen (12).

## 2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es evaluar e identificar los factores genéticos compartidos entre la obesidad y el asma descritos en la bibliografía.

## 3. MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de las publicaciones incluidas en PubMed hasta el 22/04/2019. Para ello, se emplearon los términos “*obesity AND asthma AND genetics*” y “*obesity AND asthma AND polymorphism*”. A partir de los resultados, se evaluó primero el resumen de los artículos disponible en Pubmed y en aquellos donde no estaba claro si el trabajo se refería o no a la asociación de variantes genéticas con el asma y la obesidad, se leyó el texto completo para determinar su relevancia. Asimismo, a partir de las referencias presentes en un artículo de revisión (3) se seleccionaron artículos adicionales.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Estudios de aleatorización mendeliana en asma y obesidad

T. Skaaby *et al.* (13) estudiaron si existe un efecto causal entre el IMC y el asma mediante la aleatorización mendeliana. Utilizaron un IMC elevado determinado genéticamente para identificar y cuantificar el efecto de la obesidad en el asma. Se incluyeron 490.497 participantes en los estudios observacionales y 162.124 en los análisis genéticos; todos de ascendencia europea y con 16 años o más. Para determinar esta asociación se creó una puntuación de riesgo genético utilizando 26 SNP asociados al IMC. La presencia de asma se determinó preguntando a los participantes si habían sido diagnosticados previamente. Se obtuvo que el aumento del IMC determinado genéticamente está asociado con un aumento en la prevalencia del asma y una disminución en la función pulmonar.

Otro estudio (14), en el que también se llevó a cabo la aleatorización mendeliana para investigar los efectos causales del IMC incluyó a 14.541 mujeres embarazadas residentes en Avon (Reino Unido), participantes en el Estudio Longitudinal de Avon para Padres e Hijos (ALSPAC). La muestra incluyó un total de 15.458 fetos, a los 7 años. El objetivo fue investigar los efectos causales del IMC, la masa grasa y la masa magra en el asma a los 7 años de edad. El IMC se calculó de igual manera que en el estudio anterior. Se construyó una puntuación alélica a partir de 32 SNP que tenían relación con el IMC, cuyo efecto se estimó en estudios de asociación del genoma completo, incluido en este grupo el SNP del gen *FTO*, rs1558902. Se obtuvo un total de 4.835 niños en los que se registró la presencia o ausencia de asma a los 7 años de edad en relación al IMC. De esta manera, al igual que en el estudio anteriormente comentado, se pudo confirmar una asociación entre el IMC y el asma, y, mediante el análisis realizado de aleatorización mendeliana se aceptó que dicha asociación se debía a un efecto causal entre ambos, además se dilucidó un efecto mayor para el asma no atópica que para el asma atópica.

### 4.2. Estudios de genes candidatos en asma y obesidad

#### 4.2.1. Genes codificantes para los receptores beta-adrenérgicos

Uno de los genes que se ha analizado como candidato en la asociación entre el asma y la obesidad es el gen receptor beta 2-adrenérgico (*ADRB2*), localizado en el brazo largo del cromosoma del cromosoma 5 (5q31-q32), una región que se ha relacionado con el asma. Este gen consta de un solo exón de 2.015 nucleótidos y codifica para una proteína que contiene 413 aminoácidos de longitud. Se expresa, entre otros, en células de la musculatura lisa de los bronquios, en la superficie de las células inflamatorias y en el tejido adiposo. Forman parte del sistema nervioso simpático y son responsables de la respuesta a catecolaminas en distintos tejidos. El gen *ADRB2* es importante para el funcionamiento del sistema respiratorio por tener un papel importante en procesos inmunes y en la broncodilatación. Además, actúa en la termogénesis y el balance energético, por ello dicho gen tiene un papel importante tanto en la obesidad como en el asma (15).

*ADRB2* es un gen altamente polimórfico y dichos polimorfismos se han asociado con el fenotipo del asma, la obesidad y la respuesta a los beta agonistas. Se han identificado más de 80 polimorfismos en este gen, entre los que destacan 4 SNPs: Val34Met, Thr164Ile, Arg14Gly y Gln27Glu, siendo estos dos últimos los más

frecuentes. Tras realizar varias investigaciones sobre estos polimorfismos, se llegó a la conclusión de que el gen *ADRB2* presenta dos polimorfismos que están relacionados significativamente con ambas patologías: el polimorfismo Arg16Gly y Glu27Gln.

Asimismo, una variante dentro del gen codificante para el receptor  $\beta$ 3-adrenérgico (*ADRB3*), también se ha relacionado con el asma y la obesidad. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 8 (8p12) (16). Se encuentra en el tejido adiposo e interviene en la regulación de la lipólisis y la termogénesis (7). Se ha descrito que el polimorfismo Trp64Arg se encuentra relacionado con ambos trastornos. Para ello, se ha intentado dilucidar qué relación guarda realmente con el asma y la obesidad. Esto se ha podido llevar a cabo a través de un estudio que comprendió dos cohortes, el Estudio de Salud Infantil de Taiwán (TCHS) (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Características del Estudio de Salud Infantil de Taiwán (TCHS) mediante el cual se ha identificado la asociación del polimorfismo Trp64Arg en el gen *ADRB3* con asma y obesidad.

<b>PARTICIPANTES</b>	<b>DEFINICIÓN ASMA</b>	<b>DEFINICIÓN OBESIDAD</b>	<b>POLIMORFISMOS ANALIZADOS</b>
Cohortes de 3.552 y 2.273 individuos.	Cuestionarios estandarizados.	Clasificación en grupos según IMC, sexo y edad: Normal o bajo peso (percentil <85) Sobrepeso (85 ≤ percentil ≤ 95) Obeso (percentil > 95)	Trp64Arg

Tras realizar dicho estudio, los autores obtuvieron que el 15,6% y el 17,4 % de los niños tenían sobrepeso y eran obesos, respectivamente. Además, establecieron que la prevalencia del asma de por vida, asma activa, asma de inicio temprano, sibilancias de por vida y actuales fue de un 8,7%, 4,3%, 5,7%, 13,3% y 4,5%. En cuanto al polimorfismo Trp64Arg, observaron que la frecuencia del alelo Trp y el alelo Arg fue de un 86% respecto a un 16%. Además, se demostró una asociación significativa entre el IMC infantil y el asma, con una relación clara dosis-respuesta y se estableció que la conexión entre la obesidad y los resultados respiratorios fue más fuerte para aquellos que presentaban el alelo Arg del polimorfismo Trp64Arg del gen *ADRB3* que para aquellos con el genotipo Trp/Trp.

#### 4.2.2. Genes codificantes para el factor de necrosis tumoral (*TNF*) y la linfotóxina-alfa (*LTA*)

Los genes codificantes para el factor de necrosis tumoral (*TNF*) y linfotóxina-alfa (*LTA*) pertenecen a la superfamilia TNF y están localizados en la región III del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6p21.3. El TNF es una citoquina inflamatoria secretada principalmente por macrófagos. Actúa en diversos procesos biológicos tales como apoptosis, proliferación celular, diferenciación, metabolismo de lípidos y coagulación.

Un estudio analizó la asociación de los polimorfismos en ambos genes y los dos trastornos. Para ello, llevaron analizar los datos de dos estudios (**Tabla 4**): la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS) y el estudio suizo sobre la contaminación del aire y las enfermedades pulmonares y cardíacas (SAPALDIA) (17).

**Tabla 4.** Características de los estudios analizados ECRHS y SAPALDIA para identificar los polimorfismos presentes en los genes TNF y LTA.

<b>PARTICIPANTES</b>	<b>DEFINICIÓN ASMA</b>	<b>DEFINICIÓN OBESIDAD</b>	<b>POLIMORFISMOS ANALIZADOS</b>
9.167 participantes menores de 50 años. Origen: europeo-caucásico.	Respuesta positiva ante: "¿ha tenido alguna vez asma?"	Según el IMC: Bajo peso (IMC<20kg/ m <sup>2</sup> ) Peso normal (IMC= 20-25 kg/ m <sup>2</sup> ) Sobrepeso (IMC<25 kg/ m <sup>2</sup> ) Obesidad>30kg/ m <sup>2</sup> )	TFN-308 LTA+252.

En este estudio se observó que tanto la obesidad como el polimorfismo TNF-308 están asociados con el asma. Además, establecieron que el riesgo ante esta asociación fue mayor para aquellos que presentaron genotipos G/A y A/A, en contraposición al genotipo G/G a pesar de ser este el más frecuente.

#### 4.2.3. Gen codificante para la proteína quinasa-C alfa

El gen de la proteína quinasa- $\alpha$  (*PRKCA*) se encuentra en una región genómica relacionada con el IMC para el cromosoma 17, específicamente en 17q22-q23.2. Esta es la proteína quinasa expresada más ubicua que se ha encontrado y participa en la proliferación y diferenciación celular, regulación del ciclo celular, apoptosis y supervivencia, y en la transformación celular. Además, es un inhibidor de la retroalimentación negativa en la diferenciación de los adipocitos y la señalización de la insulina, condiciones importantes en la obesidad. De esta manera, cabe esperar que la variación genética observada provoque una disminución en la expresión de dicha proteína y se genere entonces un aumento en la deposición de grasas relacionadas con la insulina, diferenciación de los adipocitos y aumento de la masa corporal. Además, se ha observado que la expresión de este gen puede contribuir en la patogénesis del asma ya que el aumento de esta proteína puede generar una inflamación de las vías respiratorias inducida por ON y la producción de moco, así como su participación en mediación de la señalización de leucotrienos D4 (18,19).

En el trabajo en el que se describieron los efectos de este gen en asma y obesidad se analizaron dos estudios de asociación del gen candidato *PRKCA*: COSTA y CAMP (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Características de los estudios de asociación COSTA y CAMP mediante los cuales se identificó la relación del gen *PRKCA* y ambas patologías.

ESTUDIOS	DEFINICIÓN ASMA	DEFINICIÓN OBESIDAD	POLIMORFISMOS
COSTA: estudio de asociación conformado por 415 niños y sus padres, con asma y edad entre 6-14 años.	Asma diagnosticada por un médico y presentación de al menos 2 síntomas respiratorios o ataques de asma en el año anterior.	Según IMC, relación entre peso (kg) y talla (m <sup>2</sup> ).	rs228883 y rs1005651.
CAMP: programa de manejo del asma infantil con 493 individuos.			

En primer lugar, se demostró la asociación de polimorfismos de un solo nucleótido en *PRKCA*, específicamente 2 SNP (rs228883 y rs1005651) y el IMC y, posteriormente, se comprobó la asociación de estos polimorfismos con el asma.

#### 4.3. Estudios del genoma completo

El único GWAS realizado hasta la fecha para asma y obesidad conjuntamente ha permitido el descubrimiento de polimorfismos en la región cromosómica 16p11.2 que se encuentran asociados con ambas patologías. Se ha observado una inversión genómica común de aproximadamente 0,45 Mb localizada en esta región del cromosoma 16. Estos alelos de inversión se encuentran correlacionados con la expresión de genes vecinos cuyas funciones se resumen en la **Tabla 6** (20).

**Tabla 6.** Funciones de genes afectados por la inversión genómica localizada en la región cromosómica 16p11.2.

GEN	FUNCIÓN
<b>TUMF</b>	Participa en la traducción de proteínas en las mitocondrias y en la regulación del interferón 1. Mutaciones en este gen causan deficiencia en la fosforilación oxidativa.
<b>IL27</b>	Regula la hiperreactividad de las vías respiratorias y la inflamación pulmonar durante el asma alérgica.
<b>AP0B48R</b>	Codifica al receptor de la apolipoproteína B48 que se une a proteínas ricas en triglicéridos y proporciona lípidos esenciales y vitaminas liposolubles.
<b>SH2B1</b>	Codifica una proteína relacionada con la señalización de la leptina.

Se han observado SNPs funcionales y deleciones en la posición distal del gen *SH2B1*, relacionados con la obesidad de inicio temprano. También existen SNPs cerca del locus *IL27* que se relacionan con una mayor susceptibilidad a padecer asma tanto en adultos como en niños. A esto hay que sumarle las variaciones recurrentes en el número de copias en la posición 16p11.2, tales como microdeleciones (pérdida de una parte de cromosoma 16) y microduplicaciones (una parte de dicho cromosoma se ha

duplicado) que se han asociado con niveles de IMC muy elevados. Se comprobó que la inversión localizada en esa posición del cromosoma protege contra la aparición conjunta del asma y la obesidad a través de 5 estudios independientes (**Tabla 7**).

**Tabla 7.** Características de los 5 estudios de asociación de la inversión genómica localizada en el cromosoma 16 y la aparición conjunta del asma y la obesidad.

<b>ESTUDIO DE DESCUBRIMIENTO DE LA ASOCIACIÓN</b>	Basado en casos y controles para el asma, muestra extraída de la Encuesta Respiratoria de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea I (ECRHS-I)
<b>ESTUDIOS DE VALIDACIÓN</b>	
<b>I. Estudio epidemiológico sobre genética y medio ambiente del asma (EGEA)</b>	Estudio de casos y controles sobre el asma: adultos mayores o igual a 18 años.
<b>II. Cohorte de Epidemiología Genética y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (COPDGene)</b>	Estudio de casos y controles de adultos para estudiar la EPOC que incluye información sobre asma y obesidad (IMC).
<b>III. Red de investigación Clínica del Asma (ACRN)</b>	Estudio que proporciona un análisis del genoma en adultos y niños que han participado en los ensayos de investigación clínica del Instituto Nacional del corazón, pulmones y sangre.

Todos los individuos que participaron en los estudios presentaron ascendencia europea y el diagnóstico del asma se basó en una respuesta positiva a la pregunta de si alguna vez se había diagnosticado y la obesidad se definió como un IMC mayor o igual a 39 kg/m<sup>2</sup>. El número total de individuos que participaron fue de 5.809 adultos de ambos sexos. Se observó que existe un alelo de inversión localizado en 16p11.2 que presenta un efecto protector ante el riesgo de la aparición de asma y ante la coexistencia del asma y la obesidad. Esta inversión contiene un intervalo de una sola copia invertido (119 kb) flanqueado por dos bloques de duplicaciones. Debido a ello, aquellos individuos que presenten el alelo no invertido tendrán mayor riesgo de padecer ambas patologías. Sin embargo, en contraposición se pudo observar que dicha inversión hace susceptible la presencia de ambos trastornos por lo que se cree que tiene que ver con su efecto sobre la expresión de los genes vecinos anteriormente comentados que presentan funciones reguladoras para ambos trastornos.

## 5. CONCLUSIONES

1. Mediante estudios de aleatorización mendeliana se ha determinado la existencia de un efecto causal entre la obesidad y el asma.
2. El gen del receptor  $\beta$ 2-adrenérgico (*ADRB2*) se ha establecido como un gen compartido entre ambas patologías, específicamente encontrando asociación de dos polimorfismos que suponen cambios de aminoácido (Arg16Gly y Glu27Gln). Asimismo, una variante de cambio de aminoácido (Trp64Arg) en el gen del receptor  $\beta$ 3-adrenérgico (*ADRB3*) se relaciona con ambos trastornos.
3. En el gen codificante del factor de necrosis tumoral (*TNF*) se ha encontrado un polimorfismo TNF-308 asociado con la obesidad y el asma.
4. Se ha demostrado la presencia de dos SNPs en el gen codificante de la proteína quinasa- $\alpha$  (*PRKCA*) que se relacionan con el IMC y el asma.
5. Un análisis del genoma completo permitió encontrar una inversión genómica común en la región 16p11.2 que afecta a la expresión de varios genes vecinos y protege de la aparición de asma, así como de la coexistencia de asma y obesidad.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la salud. Obesidad y sobrepeso [Internet] [Consultado el 3 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Organización Mundial de la salud. Asma [Internet] [Consultado el 3 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 141(4):1169–79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29627041>
4. Cabrera de León A, Rodríguez Pérez M del C, Almeida González D, Domínguez Coello S, Aguirre Jaime A, Brito Díaz B, et al. [Presentation of the CDC de Canarias cohort: objectives, design and preliminary results]. *Rev Esp Salud Publica* 82 (5) : 519–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19039505>
5. Gemasma. Prevalencia asma [Internet]. 2015 [Consultado el 21 de mayo del 2019]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/wp-content/uploads/2015/05/Datos-ASMA.doc>
6. Sánchez-Lerma B, Morales-Chirivella FJ, Peñuelas I, Blanco Guerra C, Mesa Lugo F, Aguinaga-Ontoso I, et al. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 to [corrected] 7 years from the Canary Islands. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(5):383–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19862938>
7. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (2): 112–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627866>
8. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 Suppl 2: ii64-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11514709>
9. Silvia, Ezquerro; Frühbeck, Gema; Rodriguez A. El tejido adiposo, protagonista en las alteraciones metabólicas de la obesidad | Revista de la Sociedad Española de

Bioquímica y Biología Molecular | SEEBM [Internet] [Consultado el 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.seebm.es/revista/articulo.php?id=323&url=el-tejido-adiposo-protagonista-en-las-alteraciones-metabolicas-de-la-obesidad>

10. Campo D. Estudios de asociación genética y GWAS | Dciencia [Internet]. 2015 [Consultado el 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.dciencia.es/estudios-de-asociacion-genetica-y-gwas/>
11. Emdin CA, Khera A V., Kathiresan S. Mendelian Randomization. *JAMA* 2017; 318 (19): 1925 [Consultado el 23 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.17219>
12. González JR. DISEÑO Y ANÁLISIS DE ESTUDIOS DE FACTORES DE RIESGO: MÓDULO IV :: UNIDAD 7 [Internet] [Consultado el 15 de marzo de 2019]. Disponible en: [http://www.campuscec.es/Material/master\\_DAIC/m4/u7\\_daic/tema2\\_1.htm](http://www.campuscec.es/Material/master_DAIC/m4/u7_daic/tema2_1.htm)
13. Skaaby T, Taylor AE, Thuesen BH, Jacobsen RK, Friedrich N, Møllehave LT, et al. Estimating the causal effect of body mass index on hay fever, asthma and lung function using Mendelian randomization. *Allergy* 2018; 73 (1): 153–64. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.13242>
14. Granell R, Henderson AJ, Evans DM, Smith GD, Ness AR, Lewis S, et al. Effects of BMI, fat mass, and lean mass on asthma in childhood: a Mendelian randomization study. Minelli C, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2014 Jul 1 ;11(7):e1001669. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001669>
15. Danielewicz H. What the Genetic Background of Individuals with Asthma and Obesity Can Reveal: Is  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Important? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014; 27(3):104–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25276484>
16. Kuo N-W, Tung K-Y, Tsai C-H, Chen Y-C, Lee YL.  $\beta$ 3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134 (3): 731-733.e3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674914004394>
17. Castro-Giner F, Kogevinas M, Imboden M, de Cid R, Jarvis D, Mächler M, et al. Joint effect of obesity and TNFA variability on asthma: two international cohort studies. *Eur Respir J* 2009; 33 (5): 1003–9. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00140608>
18. Wang L, Murk W, DeWan AT. Genome-Wide Gene by Environment Interaction Analysis Identifies Common SNPs at 17q21.2 that Are Associated with Increased Body Mass Index Only among Asthmatics. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0144114. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672748>
19. Murphy A, Tantisira KG, Soto-Quirós ME, Avila L, Klanderma B, Lake S, et al. PRKCA: A Positional Candidate Gene for Body Mass Index and Asthma. *Am J Hum Genet* 2009; 85 (1): 87–96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576566>
20. González JR, Cáceres A, Esko T, Cuscó I, Puig M, Esnaola M, et al. A Common 16p11.2 Inversion Underlies the Joint Susceptibility to Asthma and Obesity. *Am J Hum Genet* 2014; 94 (3): 361–72. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929714000536>