



COMMON GENES UNDERLYING ASTHMA AND COPD?

GENOME-WIDE ANALYSIS ON THE DUTCH HYPOTHESIS

Smolonska J, Koppelman GH, Wijmenga C, *et al.*

Eur Respir J. 2014;44(4):860-72

La EPOC y el asma bronquial constituyen enfermedades respiratorias comunes, con una prevalencia que ronda entre el 1-18% de la población. Ambas conllevan la obstrucción de las vías respiratorias y su diagnóstico resulta difícil de distinguir, pese a que los mecanismos inmunes que intervienen en ambas son muy diferentes entre sí.

Hace varias décadas se describió lo que se conoce como “*Dutch hypothesis*”, que considera el asma bronquial y la EPOC como dos características diferentes de una enfermedad común; que denominaron “enfermedad crónica inespecífica pulmonar” (CNSLD) y en la que intervienen tanto factores endógenos (predisposición genética) como exógenos (infección viral, hábito tabáquico, exposición a alérgenos, etc.). Hasta la fecha no hay evidencias objetivas que confirmen o rechacen esta hipótesis; sin embargo, se han identificado genes específicos para cada una de estas enfermedades, así como genes comunes a ambas.

Recientemente, J Smolonska y cols han publicado un estudio en el que se proponen identificar nuevos genes implicados en ambas enfermedades mediante la realización de estudios individualizados de asociación de genes (GWAS), tanto para el asma bronquial como para la EPOC y posteriormente combinados mediante estudios de metanálisis.

En este curioso artículo, publicado en el *European Respiratory Journal* (2014;44:860-72), los autores

identifican tres *loci* implicados en ambas enfermedades: chr2p24.3, chr5q23.1 y chr13q14.2, que contienen los genes *DDX1*, *COMMD10* y *GNG5P5*, respectivamente. Ninguno de ellos ha sido descrito anteriormente como gen asociado con el asma y/o la EPOC, aunque el *locus DDX1* sí había sido previamente asociado con una función pulmonar reducida.

La posible vinculación de *DDX1* con ambas enfermedades, la atribuyen a su papel como co-activador de la transcripción mediada por NF-kB, mediante su interacción con RELA (subunidad funcional de NF-kB); siendo esencial esta vía de señalización en la regulación de los procesos inflamatorios presentes en ambas enfermedades.

El *COMMD10* forma un complejo con otro miembro de la familia (*COMMD1*), implicada en la regulación del metabolismo del Cu y la absorción del Na, además de inhibir la activación de NF-kB. Los niveles de Na son cruciales en el mantenimiento del fluido del alveolo pulmonar. Los autores suponen que *COMMD10* podría tener un papel similar a *COMMD1*, lo que explicaría su posible implicación en ambas enfermedades, ya sea a través de la regulación de los niveles de Na o de la inactivación de NF-kB. Los análisis eQLT (*expression quantitative trait loci*) evidenciaron, además, que dos de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) detectados influían en la expre-

sión de este gen en las células de la sangre y en el tejido pulmonar.

Los resultados obtenidos en el estudio no muestran un claro componente genético común en ambas enfermedades; sin embargo, el hecho de que ambos genes puedan estar implicados en la ruta de NF- κ B podría validar la “*Dutch hypothesis*”. Además,

no se puede descartar que los factores ambientales hayan podido enmascarar la contribución genética común de ambas enfermedades debido a la heterogeneidad en las cohortes empleadas en los metanálisis realizados. Los autores enfatizan en la necesidad de verificar sus resultados con estudios ampliados y el empleo de poblaciones más homogéneas.