



**UNIVERSIDAD NACIONAL
JOSÉ FAUSTINO SÁNCHEZ CARRIÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE MEDICINA**



MONOGRAFÍA

**“LA INFLUENCIA DE LA GENÉTICA EN EL DESARROLLO DEL ASMA Y SU
APLICACIÓN CLÍNICA EN TRATAMIENTOS PERSONALIZADOS”**

ALUMNO:

MELGAREJO CHAVEZ, WHITNAY FRANDUX

MATERIA:

GENÉTICA Y EMBRIOLOGÍA

DOCENTE:

Dr. VASQUEZ ESTELA DARIO

CICLO: III

HUACHO – PERU

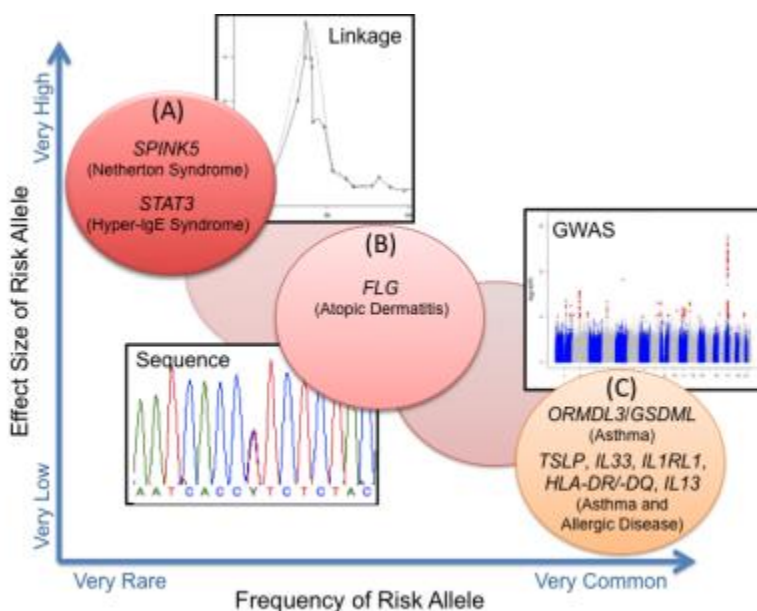
2025

CONTENIDO

I. INTRODUCCION:	3
II. OBJETIVOS	5
2.1. Objetivo general.....	5
2.2. Objetivos específicos	5
III. DESARROLLO	5
3.1. Definición del asma y las enfermedades alérgicas	5
3.2. Heredabilidad y bases genéticas	6
3.3. Enfermedades alérgicas asociadas	6
3.4. Factores de riesgo ambientales	7
3.4.1. Ácaros del polvo domiciliario	7
3.4.2. Cucarachas, hongos y mascotas.....	7
3.4.3. Infecciones virales respiratorias	7
3.4.4. Exposición ocupacional	7
3.4.5. Humo de tabaco	8
3.5. Identificación molecular y avances genómicos	8
3.6. Farmacogenética y medicina personalizada en el asma	9
3.7. Aplicaciones terapéuticas actuales.....	10
IV. CONCLUSIONES	11
V. REFERENCIAS:	12

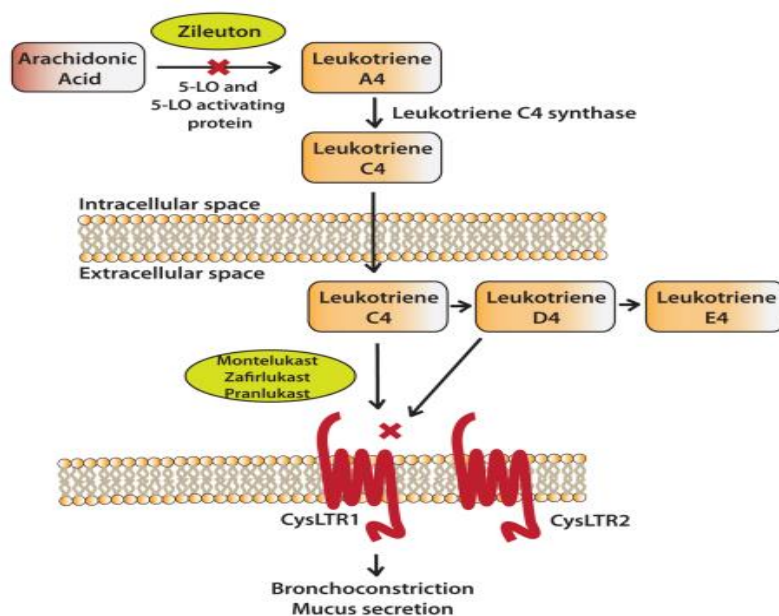
I. INTRODUCCION:

El asma es una enfermedad crónica y multifactorial de las vías respiratorias que afecta a millones de seres humanos a nivel global. A pesar de que elementos ambientales como los alérgenos, la contaminación ambiental o las infecciones respiratorias pueden influir en su surgimiento, se ha evidenciado que la susceptibilidad genética juega un rol crucial en su desarrollo. Varias investigaciones, en particular las de asociación genómica amplia (GWAS), han detectado genes relacionados con la función pulmonar y la respuesta del sistema inmunológico que incrementan la probabilidad de sufrir asma. Entre ellos destacan *ORMDL3*, *IL13*, *IL33*, *TSLP* y variantes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA).



Examples are shown for (A) Monogenic diseases with allergic phenotypes that are caused by highly penetrant rare (<1%) mutations. These disease genes can be discovered by linkage studies in families segregating the disease. (B) Complex diseases or phenotypes with low frequency (1-5%) risk alleles with intermediate effect sizes. The relative paucity of genes in this category reflects the limited ability for re-sequencing studies in the past. (C) Complex diseases and phenotypes with common disease risk alleles (>5%) with very low effect sizes and penetrances can be discovered by GWAS. Modified from references (179, 183).

En este escenario, la farmacogenética ha recibido relevancia para entender por qué ciertos pacientes reaccionan de manera más favorable que otros a terapias como los β 2-agonistas, corticoides inhalados o modificadores de leucotrienos. Entender la genética del asma facilita la identificación de pacientes con niveles de alto riesgo desde la infancia, la aplicación de estrategias



preventivas y el progreso hacia una medicina personalizada, basada en tratamientos orientados de acuerdo al perfil genético de cada persona.

Esta monografía examina el impacto de los factores genéticos en la predisposición al asma y su vínculo con el desarrollo de terapias personalizadas. Para ello, se determinan los principales genes asociados al riesgo de padecer la enfermedad de acuerdo con investigaciones genómicas recientes, se analiza el efecto de las variantes genéticas en la fisiopatología y manifestación clínica del asma, y se investiga el rol de la farmacogenética en la selección de terapias personalizadas. La información fue obtenida mediante una revisión bibliográfica de literatura científica en inglés y español, consultando bases de datos especializadas como PubMed, SciELO y ScienceDirect. Se seleccionaron artículos revisados por pares, incluidos estudios de asociación genómica amplia

(GWAS), revisiones sistemáticas y trabajos originales centrados en genética, farmacogenética y medicina personalizada aplicada al asma.

II. OBJETIVOS

2.1.Objetivo general

Analizar la influencia de los factores genéticos en la susceptibilidad al asma y su impacto en el desarrollo de tratamientos personalizados.

2.2.Objetivos específicos

Identificar los principales genes relacionados con la susceptibilidad al asma según estudios genómicos recientes.

Evaluar cómo las variantes genéticas influyen en la fisiopatología del asma y en su expresión clínica.

Explorar el papel de la farmacogenética en la selección de tratamientos individualizados para pacientes asmáticos.

III. DESARROLLO

3.1.Definición del asma y las enfermedades alérgicas

El asma es una forma especial de inflamación crónica de las vías respiratorias en individuos susceptibles, en la que intervienen múltiples células y mediadores inmunitarios, lo que suele asociarse a hiperreactividad bronquial y síntomas respiratorios episódicos. Las enfermedades alérgicas complejas (asma, rinitis y dermatitis) tienden a agruparse en familias sin seguir un patrón

mendeliano claro, lo que indica una etiología poligénica y multifactorial. Para resumir, la predisposición genética se combina con factores ambientales para desencadenar estas patologías atópicas.

3.2.Heredabilidad y bases genéticas

Numerosos estudios muestran que la herencia del asma es elevada (entre 35-95%), lo que significa que la mayor parte del riesgo de desarrollar la enfermedad radica en la carga genética familiar. Sin embargo, no existe un único gen mayor; el asma es considerado un trastorno poligénico típico, ya que los varios genes de efecto pequeño interactúan con el medio ambiente para ocasionar la enfermedad. Se han identificado regiones importantes: el clúster génico de la interleucina 4 en el cromosoma 5q34 y el gen receptor de IgE en 11q13, asociado a inflamación asmática. Sin embargo, la enfermedad solo se presenta cuando se emplea la "dosis correcta" de exposición ambiental a personas con predisposición. Estas conclusiones resaltan la naturaleza multifactorial del asma: pese a que existe una predisposición genética evidente, hasta el momento no se ha identificado una única variante genética responsable.

Significant asthma susceptibility GWAS variants from meta-analyses or replicated studies.

Gene(s)	Chromosomal region	Ethnic background(s)	References
ORMDL3/GSDML	17q21	All	Moffatt 2007, 2010, Torgersen 2011
IL1RL1/IL18R1	2q11	All	Moffatt 2010, Torgerson 2011
TSLP	5q22	All	Moffatt 2010, Torgerson 2011, Hirota 2011
IL33	9p24	All	Moffatt 2010, Torgerson 2011
SMAD3	15q23	European	Moffatt 2010
RORA	15q22	European	Moffatt 2010
HLA-DQ/DR	6p21	All	Moffatt 2010, Li 2010, Hirota 2011, Noguchi 2011
IL13	5q31	European	Moffatt 2010, Li 2010
PYHIN1	1q23	African	Torgerson 2011

3.3.Enfermedades alérgicas asociadas

Frecuentemente, el asma convive con otras expresiones inflamatorias. En el ámbito clínico, cerca del 80% de los asmáticos presentan rinitis alérgica, mientras que cerca del 30% de los niños con dermatitis atópica también adquieren asma. Esta similitud justifica por qué es complicado distinguir estas enfermedades; evidencian un sustrato genético compartido. En realidad, tanto las rinitis alérgicas como la dermatitis atópica exhiben altas heredabilidades (entre el 33% y el 91%, respectivamente). En general, la herencia de estas afecciones alérgicas corrobora que son "trastornos genéticos complejos" de origen multifactorial.

3.4. Factores de riesgo ambientales

La manifestación del asma como necesita "la dosis correcta" de exposición ambiental a personas con predisposición, y entre los principales desencadenantes figuran lo siguiente:

3.4.1. Ácaros del polvo domiciliario

Causan alergia en cerca del 70% de los asmáticos; la intensidad de la inflamación y los síntomas bronquiales correlaciona con la concentración de estos alérgenos en el ambiente.

3.4.2. Cucarachas, hongos y mascotas

Sus alérgenos producen respuestas alérgicas más variables en cada paciente.

3.4.3. Infecciones virales respiratorias

Infecciones como el virus respiratorio sincitial pueden agravar el asma o preceder a su desarrollo, aunque la evolución exacta a asma crónica no se puede predecir con certeza.

3.4.4. Exposición ocupacional

Determinados agentes en el entorno laboral (polvo, químicos) inducen asma ocupacional. Solo un porcentaje pequeño de individuos expuestos desarrollan la enfermedad, lo que refleja la importancia del factor genético en estos casos.

3.4.5. *Humo de tabaco*

Es un factor de riesgo para asma tan notable como los ácaros. Tanto el tabaquismo activo como la exposición pasiva (incluido el prenatal) aumentan la probabilidad de asma infantil.

Estos datos muestran que el asma surge de la interacción entre predisposición genética y factores ambientales

3.5. Identificación molecular y avances genómicos

A pesar de que el diagnóstico de asma continúa siendo primordialmente clínico y funcional, la biología molecular y la genómica han facilitado la identificación de señales de predisposición. Se emplean investigaciones de ligamiento familiar, análisis de asociación en el genoma completo (GWAS) y secuenciación a gran escala para identificar loci relacionados. Las áreas cromosómicas identificadas (como IL4/5q34, IgE/11q13, 1p31 para asma, 13q31 para eosinófilos, 19q13 para hiperreactividad bronquial, etc.) indican varios genes potenciales involucrados. No obstante, estas variantes aclaran únicamente una fracción de la heredabilidad. En la práctica, aún no se ha desarrollado un "test genético" clínico para el asma, sin embargo, el entendimiento de los genes involucrados está incrementando la habilidad para diagnosticar a nivel científico.

Por ejemplo, el diagnóstico de atopia puede respaldarse con la cuantificación de IgE específica y otras pruebas moleculares, y en el futuro podrían crear paneles genéticos de riesgo basados en loci identificados. Los recientes descubrimientos genómicos corroboran el modelo poligénico: el asma necesita la implicación de diversos genes y la cantidad correcta de ambiente para presentarse.

3.6. Farmacogenética y medicina personalizada en el asma

La farmacogenética, rama de la genética que estudia cómo las variaciones en el ADN afectan la respuesta a los medicamentos, ha cobrado gran relevancia en el tratamiento del asma. Esto se debe a que no todos los pacientes asmáticos responden de la misma forma a los tratamientos estándares, como los corticoides inhalados o los agonistas $\beta 2$ de acción corta o prolongada. Algunas variantes genéticas pueden influir directamente en la eficacia o los efectos adversos de estos fármacos.

Por ejemplo, variantes en el gen **ADRB2**, que codifica para el receptor $\beta 2$ -adrenérgico, se han asociado a diferencias en la respuesta broncodilatadora. Algunos pacientes portadores de ciertas variantes tienen menor respuesta a los $\beta 2$ -agonistas, lo cual obliga a ajustar el tratamiento. Asimismo, polimorfismos en el gen **GLCCI1** se han relacionado con una menor eficacia de los

corticosteroides inhalados, lo cual puede explicar por qué ciertos pacientes tienen un control pobre a pesar de una buena adherencia al tratamiento (Tse et al., 2011).

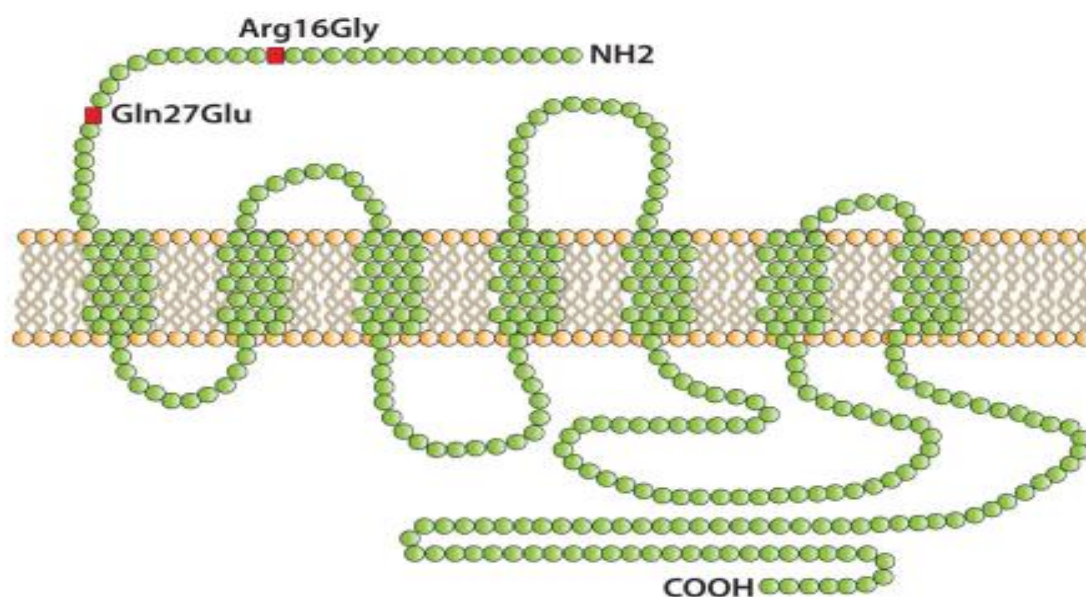


Figure 2. Polymorphisms in *ADRB2*. Arg16Gly and Gln27Glu are located positions +47 and +79 respectively and are shown in the transmembrane β 2-adrenergic receptor.

Gracias a estos hallazgos, se está avanzando hacia una **medicina personalizada**, en la que el tratamiento del asma puede ser seleccionado de manera más precisa según el perfil genético del paciente. Aunque todavía no es una práctica común en todos los sistemas de salud, se están desarrollando pruebas farmacogenéticas que, en el futuro, podrían usarse de rutina para decidir qué fármaco será más eficaz y seguro en cada caso individual. Esto no solo optimizaría los resultados clínicos, sino que también reduciría el uso innecesario de medicamentos y los costos asociados.

3.7. Aplicaciones terapéuticas actuales

El entendimiento genético del asma ha comenzado a influir en el tratamiento. Ya se cuenta con terapias biológicas específicas (anticuerpos monoclonales) dirigidas contra mediadores

alérgicos importantes, como la IgE (omalizumab) o las interleucinas tipo 2 (p. ej. anti-IL-5). Además, la farmacogenética estudia cómo los polimorfismos genéticos afectan la respuesta a los fármacos antiasmáticos. De hecho, se han identificado variantes que modifican la efectividad de broncodilatadores o corticoides inhalados, y la farmacogenómica está orientada a desarrollar nuevos medicamentos adaptados al perfil genético del paciente. En resumen, la aplicación de la genética en el asma busca optimizar tratamientos: seleccionar el fármaco más apropiado (o dosis) según el genotipo del enfermo, aumentando así la eficacia clínica.

IV. CONCLUSIONES

En resumen, el asma es una enfermedad muy común y compleja que involucra tanto factores ambientales como genéticos. A lo largo de este trabajo se ha podido ver que hay una base genética bastante importante que condiciona quién es más propenso a desarrollar asma, y también se ha revisado que existen genes específicos como ORMDL3 o IL33 que tienen relación directa con la enfermedad. También se abordó cómo esos genes no actúan solos, sino que necesitan de ciertos factores externos (como el polvo, humo, o infecciones respiratorias) para que se manifieste la enfermedad.

Por otro lado, algo que me pareció interesante fue el tema de la farmacogenética. A pesar de que todavía no es algo que se aplica de forma habitual en todos los hospitales, ya existen estudios que muestran que algunas personas no responden igual a ciertos medicamentos para el asma por culpa de su genética. Esto abre muchas posibilidades para que en el futuro el tratamiento sea más personalizado, y que el médico pueda elegir el medicamento más adecuado no solo por los síntomas, sino por el perfil genético del paciente.

Finalmente, este tema es importante no solo desde lo científico, sino también en la práctica médica diaria, ya que podría mejorar el pronóstico de los pacientes asmáticos y evitar muchas complicaciones. Queda claro que se necesita seguir investigando más, pero también que la genética ya está empezando a cambiar la forma en que entendemos y tratamos el asma.

V. REFERENCIAS:

Global Initiative for Asthma (GINA). (2022). *Global strategy for asthma management and prevention*. <https://ginasthma.org/gina-reports/>

Ober, C., & Yao, T. C. (2011). The genetics of asthma and allergic disease: A 21st century perspective. *Immunological Reviews*, 242(1), 10–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x>

Slager, R. E., Hawkins, G. A., Li, X., Postma, D. S., Meyers, D. A., & Bleeker, E. R. (2012). Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clinics in Chest Medicine*, 33(3), 431–443. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.05.005>

Tse, S. M., Tantisira, K., & Weiss, S. T. (2011). The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy. *The Pharmacogenomics Journal*, 11(6), 383–392. <https://doi.org/10.1038/tpj.2011.46>