

# Polimorfismos y exposición a xenobióticos en el asma infantil

Rodrigo Balam Muñoz Soto y Arnulfo Albores Medina\*

Laboratorio de metabolismo de xenobióticos, Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N., México, D.F.

## Resumen

*El desarrollo industrial en México ha generado un aumento considerable de tóxicos en la atmósfera. Algunos de estos compuestos como el ozono o el humo de tabaco están relacionados con la severidad de ciertas enfermedades respiratorias como el asma. El asma afecta principalmente a niños y adolescentes en edad escolar. Ciertos polimorfismos genéticos están relacionados con la aparición y la severidad de esta enfermedad. El análisis de estas variaciones genéticas en diferentes poblaciones ha permitido proponer candidatos a biomarcadores de predisposición para su detección y control tempranos. Adicionalmente, ha abierto posibilidades de estudio en cuanto al papel de mecanismos moleculares como el metabolismo de xenobióticos en el desarrollo de la enfermedad. El conocimiento de estos polimorfismos en la población infantil mexicana y su relación con el ambiente constituye un primer paso en el desarrollo de estrategias dirigidas a ubicar grupos susceptibles. Este artículo revisa algunos polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta alérgica del asma y su relación con la exposición a compuestos tóxicos.*

**PALABRAS CLAVE:** Asma. Polimorfismos. Exposición ambiental. Xenobióticos.

## Abstract

*Together with industrial development in Mexico has come a major increase in the generation of air pollutants. Some of these pollutants include compounds such as ozone, that like tobacco smoke, are related to the severity of certain respiratory diseases such as asthma. Although asthma affects people of all ages, it has been shown to primarily affect children and adolescents. Certain genetic polymorphisms have been found to be related to the symptoms or severity of the disease. The use of biomarker candidates has been proposed to study such genetic variations in several populations to detect and control this illness in its early stages. In addition, new research topics have been suggested that suggest a role for the metabolism of xenobiotics in the development of asthma. Furthermore, analysis of these polymorphisms in a Mexican population of children is being used as the first step in the development of strategies for detecting vulnerable groups. This paper reviews some genetic polymorphisms associated with allergic responses and their relationship with toxic exposure.*

**KEY WORDS:** Asthma. Polymorphism. Environmental exposure. Xenobiotic.

## Introducción

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta las vías respiratorias. En México, cerca del

12.5% de la población infantil<sup>1</sup> la padece y ocupa el primer lugar como causa de admisión pediátrica en un servicio de urgencias de un hospital general<sup>2</sup>. El asma se puede generar como respuesta a uno o más factores que desencadenan la hiperreactividad de las vías aéreas (AHR). Se ha establecido que múltiples factores ambientales están involucrados en la inducción del asma. Infecciones virales o bacterianas, polen, ácaros, contaminación ambiental y exposición al humo de cigarro entre otras son inductores de la respuesta asmática

### Correspondencia:

\*Arnulfo Albores Medina  
Laboratorio de Metabolismo de Xenobióticos  
Departamento de Toxicología  
Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N.  
Av. Instituto Politécnico Nacional, 2508,  
Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, México, D.F.  
E-mail: aalbores@cinvestav.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 4-11-2010

Fecha de aceptación: 5-11-2010

en niños<sup>3</sup>. Sin embargo, el componente genético también participa en el desarrollo temprano de la enfermedad. Hasta el momento se han identificado alrededor de 100 genes que están relacionados con el desarrollo de asma en población infantil<sup>4</sup>. Es muy probable que la variabilidad en la expresión y la regulación de estos genes debido a polimorfismos en el genoma humano resulten en la susceptibilidad que tenga cada individuo a desarrollar asma. Un polimorfismo puede ser resultado de una mutación puntual en la secuencia codificante o promotora de un gen. Esta modificación puede tener como consecuencia una reducción en el número de copias que se producen de un gen o bien generar en una proteína incompleta y por lo tanto poco funcional. Se puede deducir que las variaciones como resultado de la herencia pueden influir en ciertos genes y conducir a una susceptibilidad a desarrollar algún padecimiento. Los polimorfismos en genes asociados con asma han sido estudiados desde hace mucho tiempo. Estos análisis han permitido encontrar asociaciones entre exposiciones ambientales, genes y tipo de población estudiada<sup>5</sup>. Las múltiples variables involucradas indican que, en el desarrollo del asma, intervienen factores de diversa índole. También es importante considerar que los contaminantes atmosféricos como el ozono, los gases producto de la combustión y algunos otros componentes químicos volátiles también pueden disparar una respuesta alérgica (Fig. 1).

Hasta el momento son muy pocos los trabajos que incluyen el análisis de la relación entre polimorfismos y exposición a agentes tóxicos en población infantil mexicana; aunque existen estudios de carácter epidemiológico que señalan que la prevalencia de asma en México varía de acuerdo a zona geográfica, el grupo etario y la metodología utilizada<sup>6</sup>. En esta revisión se presentan los genes polimórficos relacionados con el desarrollo de asma, su interacción con el ambiente, los estudios realizados en otras poblaciones y su potencial utilización como marcadores de susceptibilidad de asma en niños mexicanos. Muchos de estos genes tienen que ver con la señalización de la respuesta inmune y de respuesta a exposición a xenobióticos. En la actualidad, las herramientas de la biología molecular aplicadas al diagnóstico y el conocimiento de estos genes polimórficos permiten evaluar la predisposición al desarrollo del asma en poblaciones infantiles susceptibles de manera rápida y efectiva. Estos estudios pueden resultar en un diseño de políticas de salud acordes a grupos de riesgo y además ubicar territorialmente a población expuesta a agentes que puedan inducir el cuadro asmático<sup>7</sup>.

## Citocinas

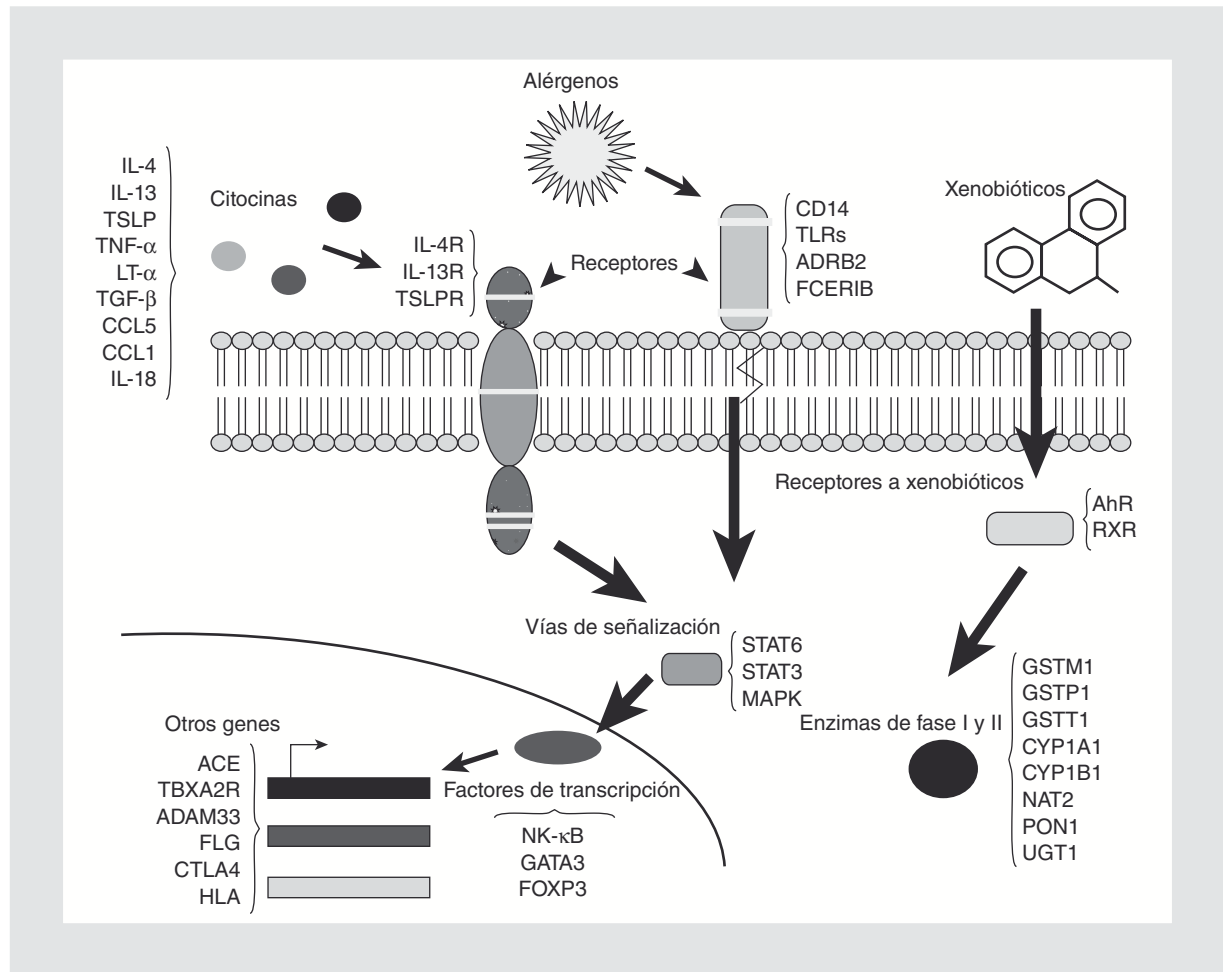
Las citocinas son moléculas solubles que participan en la señalización dentro del sistema inmune, particularmente regulan la proliferación y la actividad de células frente a un proceso infeccioso. Sin embargo, también se ha observado que la exposición a contaminantes ambientales aumenta notablemente la expresión de estas moléculas y exacerba la respuesta alérgica. Algunas citocinas como las interleucinas (IL) 4, 10 y 13, así como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) tienen un papel relevante en la inducción al asma y la presencia de tóxicos.

### Interleucina 4

La interleucina 4 fue el candidato lógico a evaluar, puesto que participa fundamentalmente en la diferenciación de células Th0 a Th2. Una vez diferenciadas, la IL-4 sintetizada en Th2 promueve la expresión de inmunoglobulina E (IgE) en linfocitos B, dando paso a la respuesta alérgica. La IL-4 es una glicoproteína de 20 kDa cuyo receptor activa la señalización JAK/STAT y promueve la expresión de genes como *GATA3* y *Maf*. La vía de señalización tiene una relación muy estrecha con la expresión de IL-13, como se verá más adelante; de hecho, ambas citocinas participan en la inducción de genes en el desarrollo de asma. Los polimorfismos asociados a este gen también tienen participación en el desarrollo de asma. En un estudio realizado en pacientes iraníes se encontró que tres polimorfismos de la región promotora (-590, -33 y -1098) están significativamente asociados con altos niveles de IgE y asma bronquial<sup>8</sup>. Otro estudio señala que los polimorfismos -590 C/T y +33 C/T no están presentes en población hindú y por lo tanto no hay asociación<sup>9</sup>. Asimismo, en pacientes infantiles japoneses se encontró que el polimorfismo -590C/T no tiene asociación con el asma<sup>10</sup>.

### Interleucina 10

La interleucina 10 participa de manera importante en la supresión de la síntesis de otras citocinas. Como la mayoría de las citocinas, la IL-10 está glicosilada y tiene un peso aproximado de 18.5 kDa. Su papel supresor permite la regulación de los macrófagos durante la activación de células T. Sin embargo, al igual que otras citocinas, posee varias funciones en el sistema inmune y por lo tanto su desregulación puede tener diversas consecuencias. Recientemente, se ha identificado que la IL-10 participa de manera importante en



**Figura 1.** Genes que participan en la respuesta asmática. Se muestran los genes que participan en el desarrollo del asma, su ubicación y la función celular que desarrollan. Se agrupan en (i) citocinas, (ii) receptores, (iii) vías de señalización, (iv) factores de transcripción, (v) enzimas de metabolismo de xenobióticos, (vi) receptores a xenobióticos y (vii) otros genes. IL-4: interleucina 4; IL-13: interleucina 13; TSLP: linfopoyetina tímica estromal; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; LT- $\alpha$ : linfotóxina  $\alpha$ ; TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante; CCL5, CCL1, IL-18: interleucina 18; IL-4R: receptor a interleucina 4; IL-13R: receptor a interleucina 13; TSLPR: receptor a TSLP; CD14: cluster of differentiation 14; TLR: receptores tipo toll; ADRB2: receptor  $\beta$ -adrenérgico; FCERIB: receptor a la fracción Fc de IgE; AhR: receptor arilhidrocarburo; RXR: recetor a retinoides; STAT 3 y 6: factor transductor de señales y activador transcripcional; MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; ACE: enzima convertidora de angiotensina; TBXA2R: receptor de tromboxano A2; ADAM33: metalopeptidasa 33; FLG: filagrina; CTLA4: proteína citotóxica asociada a linfocitos T; HLA: complejo principal de histocompatibilidad; GST: glutatión S-transferasa; CYP: citocromo P450; NAT: arilamina N-acetiltransferasa; PON: paroxonasa; UGT: UDP-glucuronosiltransferasa.

el control de mecanismos relacionados con el asma. Las variaciones del gen de esta citocina se ha relacionado con la predisposición al desarrollo de este padecimiento<sup>11</sup>, particularmente cuando se exponen infantes asmáticos a ácaros<sup>12</sup>. Diversos estudios sugieren la posibilidad de utilizar la IL-10 en el tratamiento del asma<sup>13,14</sup>. En dos trabajos realizados en modelos murinos expuestos al humo de tabaco se observó la disminución de la expresión de IL-10<sup>15,16</sup>. En otro estudio realizado en simios infantes expuestos al humo de tabaco se detectó una reducción en la expresión de ARN mensajero (ARNm) de IL-10<sup>17</sup>. Por otra parte, el polimorfismo rs1800871 de este gen se ha asociado de forma inversa

al desarrollo de cáncer orofaríngeo, un cáncer muy común en individuos fumadores<sup>18</sup>. Estos análisis sugieren que hay una relación entre el desarrollo de asma, la exposición ambiental y los niveles de IL-10.

### Interleucina 13

La interleucina 13 participa de manera importante en el desarrollo de alergias<sup>19</sup>. La IL-13 es una glicoproteína de 17 kDa producida primordialmente por linfocitos Th2<sup>20</sup>. La expresión de esta citocina está, a su vez, regulada por múltiples mecanismos de señalización que incluye la participación de las rutas JAK y STAT<sup>21</sup>.

En el desarrollo de asma, la IL-13 participa en conjunto con la IL-4 para promover una serie de procesos involucrados en la respuesta alérgica como son la inducción de inflamación, la formación de fibrosis subepitelial, la producción de moco y el desarrollo de AHR<sup>20</sup>. Recientemente, varios estudios han relacionado la exposición a ciertos contaminantes como el humo de tabaco<sup>22</sup> y el vapor de diésel<sup>23</sup> con la expresión de esta citocina. Además, los polimorfismos de esta molécula tales como rs1881457 (-1512), rs1800925 (-1111) y rs20541 (R130Q) están asociados al riesgo de padecer asma<sup>24</sup>. Algunos trabajos señalan que es en la región promotora de este gen donde se localiza la mayor susceptibilidad al desarrollo de asma<sup>25,26</sup>.

### **Linfopoyetina tímica estromal**

La linfopoyetina tímica estromal es una citocina producida primordialmente por células epiteliales, estromales y los queratinocitos, e induce la diferenciación de células T CD4 en linfocitos Th2<sup>27</sup>. Adicionalmente, la TSLP está involucrada en la inducción de la inflamación y en el desarrollo de células T reguladoras. Se ha observado que la TSLP está sobreexpresada en los pulmones de ratones modelo de asma<sup>28</sup>. La sobreexpresión también se ha asociado a otras enfermedades como la dermatitis atópica o la inflamación intestinal. La TSLP se une a su receptor (TSLPR) y activa al factor de transcripción STAT3 e induce la expresión de varios genes<sup>29,30</sup>. La TSLP tiene efectos sobre diversos tipos celulares como los linfocitos T y B, las células dendríticas, las células cebadas, los eosinófilos y las *natural killer de estirpe T* (NKT). En linfocitos T y B, la TSLP participa como promotora de la linfopoyesis participando junto con la IL-7<sup>31</sup>. Particularmente, en linfocitos T se ha observado un aumento en los niveles de expresión de receptor de célula T (TCR) e IL-2R. TSLP regula negativamente la expresión de IL-10 en linfocitos T CD4. En células dendríticas, los efectos de esta citocina conllevan a la maduración de estas células y a la inducción de la diferenciación de linfocitos T CD4 en Th2<sup>27</sup>. En células cebadas, la inducción con TSLP favorece la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-5, IL-6 e IL-13. Asimismo, las propias células cebadas poseen altos niveles de esta citocina. Al expresarse primordialmente en células del epitelio de vías respiratorias, la TSLP se ha convertido en centro de atención en enfermedades alérgicas e inflamatorias como el asma. En un modelo de ratón *knock-out* para el receptor de TSLP, se observó una resistencia a desarrollar asma; en contraste, una sobreexpresión

inducida de esta proteína en tejido pulmonar estuvo relacionada con eventos característicos de la inflamación, como la infiltración de eosinófilos y el aumento de los niveles de IgE<sup>32</sup>. Otro estudio en modelos murinos confirmó que la sobreexpresión de TSLP induce inflamación y la estimulación con alérgenos resulta en aparición de respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas<sup>33</sup>. El humo de cigarro es un fuerte inductor de TSLP en tejido pulmonar de ratón, por lo tanto se considera que es un factor importante en el desarrollo de asma<sup>34</sup>. Otro fuerte inductor de la expresión de TSLP es el dibutiltalato, con esto se sugiere que algunos compuestos xenobióticos podrían disparar la respuesta alérgica<sup>35</sup>. Varios estudios señalan la presencia de polimorfismos asociados con la propensión o la protección frente al asma. Por ejemplo, el alelo A del polimorfismo rs1837253 posee efectos protectores frente al desarrollo de asma, asma atópico y AHR en una población canadiense<sup>36</sup>. En otro estudio, en una población costarricense se determinó que el polimorfismo rs2289276 está asociado con una disminución en los niveles de IgE particularmente en mujeres, resultando en fenotipos alérgicos<sup>37</sup>. En contraste, en una población japonesa el sistema nervioso periférico (SNP) rs3806933 (-847C > T) asociado al promotor de este gen tiene que ver con el desarrollo de la respuesta alérgica, puesto que crea un sitio de unión al factor transcripcional AP-1 funcional que incrementa la expresión de TSLP<sup>38</sup>.

### **Factor de necrosis tumoral $\alpha$**

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  es una citocina con un peso aproximado de 17 kDa que participa en diversos procesos, incluyendo la inducción de fase aguda, inflamación, apoptosis y protección contra tumorigénesis. Esta citocina induce varias respuestas celulares asociadas a la inflamación de los tejidos como la extravasación de neutrófilos, la quimiotaxis, la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de fibroblastos. La señalización del TNF- $\alpha$  se realiza a través de un par de receptores (TNFR1 y TNFR2 o p55 y p75), los cuales activan la vía clásica del factor de transcripción NF- $\kappa$ B e inducen la expresión de IL-8, IL-6 y el propio TNF- $\alpha$ <sup>39</sup>. En pacientes con asma la expresión de esta citocina es alta tanto a nivel de ARNm como de proteína<sup>40</sup>. El TNF- $\alpha$  funciona como quimioatrayente de neutrófilos y eosinófilos hacia células endoteliales. Induce en células cebadas la liberación de mediadores proinflamatorios como la histamina y los cisteinil leucotrienos LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub><sup>41</sup>. Esto resulta en la vasoconstricción bronquial y la AHR, las cuales son características de un cuadro asmático. El principal polimorfismo de esta citocina

estudiado por su relación con la inducción del asma es el TNF- $\alpha$  (G-308A) ubicado en la región promotora del gen. Este polimorfismo ha sido ampliamente caracterizado en diversas poblaciones asiáticas, europeas y americanas<sup>42-49</sup>, y se ha asociado de manera significativa con la inducción de asma. Adicionalmente, la exposición a contaminantes como el humo de tabaco puede llegar a modificar la expresión de esta variante de TNF- $\alpha$  en población infantil mexicana<sup>50</sup>. Sin embargo, en otro estudio se observó que la exposición a diisocianato de tolueno (un agente que induce asma ocupacional) no está asociado a la susceptibilidad al asma por la presencia del polimorfismo G-308A<sup>51</sup>. En otro estudio, se ha detectado que la presencia de compuestos químicos como el esteres de ftalato pueden inducir la expresión de TNF- $\alpha$  en células cebadas contribuyendo al cuadro asmático<sup>52</sup>. El TNF- $\alpha$  se ha convertido en el blanco de desarrollo de terapias contra el asma tanto a nivel de desarrollo de fármacos como de anticuerpos que bloqueen su actividad<sup>53</sup>.

### Linfotoxina $\alpha$

La linfotóxina  $\alpha$  (LT- $\alpha$ ) es una citocina que actúa junto con el TNF- $\alpha$  en la inducción de la respuesta inflamatoria. De hecho, se considera que LT- $\alpha$  regula la expresión de TNF- $\alpha$ . Recientemente se ha descrito que la variante alélica de este gen, denominada LT-alpha-Ncol\*1, está asociada con la presencia de asma en niños taiwaneses. Adicionalmente, este polimorfismo puede tener sinergismos con la variedad G-308A del TNF- $\alpha$  en la misma población<sup>54,55</sup>. Por otro lado, el polimorfismo de LT- $\alpha$  (A252G) podría tener un papel en el desarrollo de asma en adultos fumadores en Hong Kong<sup>56</sup>. En un estudio realizado en niños mexicanos expuestos al humo de tabaco se observó que dos polimorfismos de LT- $\alpha$  (Ncol y -379) no estaban asociados al desarrollo de asma<sup>50</sup>. Estos hallazgos de nuevo denotan que el tipo de población y el agente xenobiótico juegan un papel importante para poder establecer asociaciones.

### Receptores

Los receptores son moléculas que se encuentran en la superficie celular (e incluso en el interior de la célula) y que interactúan con moléculas solubles o bien con otras moléculas membranales para desencadenar vías de señalización. Estas rutas pueden, a su vez, activar la expresión génica o bien inducir algún cambio metabólico o fisiológico en las células. El número y la localización de estos receptores puede ser variable,

así como su afinidad, lo que dará lugar a múltiples y variadas respuestas. Estas moléculas también están expuestas a sufrir modificaciones génicas y polimorfismos que pueden resultar en proteínas no funcionales o bien en una reducción de la expresión de las mismas. Los receptores que están involucrados en el desarrollo y la severidad de asma se enlistan a continuación.

### CD14

El CD14 es un correceptor que participa junto con el *toll-like receptor 4* (TLR4) en la detección de lipopolisacárido (LPS). Se expresa principalmente en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. Interacciona directamente con la proteína de unión a LPS (LBP) e inicia la señalización de la respuesta inmune innata<sup>57</sup>. Adicionalmente, se ha descrito que CD14 participa en la modulación de los niveles de IgE. Por lo tanto, el CD14 participa como un enlace entre las respuestas inmunes innatas y adaptativas. El polimorfismo (-159T/C o C-260T) podría estar relacionado con el riesgo de asma, específicamente el genotipo TT, y en poblaciones expuestas a alérgenos ambientales<sup>47,58-60</sup>, aunque en otras poblaciones como caucásica alemana, australiana y japonesa no se encontró dicha asociación<sup>61-63</sup>. Esto puede señalar que el factor poblacional es importante o bien que ese polimorfismo no actúa solo y que la presencia de alérgenos ambientales también son factores de riesgo adicionales. Por otra parte, la exposición al humo de tabaco puede modificar la severidad del asma en una población latina con presencia del polimorfismo (-159C/T)<sup>64</sup>.

### Receptor $\beta$ adrenérgico

El receptor  $\beta$  adrenérgico (ADRB2) es una proteína membranal acoplada a proteínas G que participa en la señalización inducida por catecolaminas. El receptor  $\beta$ 2 responde a epinefrina y participa en la relajación muscular de varios tejidos, incluyendo los bronquios. Diversas terapias farmacológicas del tratamiento de asma incluyen agonistas de este receptor como el salbutamol, clenbuterol e isoproterenol<sup>65</sup>. Los polimorfismos de este gen que participan en la susceptibilidad de la enfermedad son Arg16Gly y Gln27Glu, aunque no se considera que estas variantes tengan un peso importante<sup>66</sup>. Sin embargo, la exposición ambiental y la presencia de estos polimorfismos sí juegan un papel fundamental en la aparición y la exacerbación de los síntomas. Particularmente, la exposición al humo de tabaco<sup>67</sup> y el uso de fármacos<sup>68</sup> resulta tener una asociación significativa.



## **Receptor a interleucina 4**

El receptor a IL-4 se encuentra ampliamente distribuido en el tejido cerebral, epitelial, endotelial, hematopoyético y muscular, así como en hepatocitos y fibroblastos. Se considera que una célula posee entre 100 y 5,000 receptores, por lo que la respuesta a IL-4 es variada<sup>69</sup>. El IL-4R está compuesto por dos cadenas: la subunidad  $\alpha$  y la subunidad  $\gamma$ . La primera tiene un peso de 140 kDa y también función como componente del receptor de la IL-13. Este receptor activa varias vías de señalización, incluyendo las JAK y la ruta de la PI3K. Existe un polimorfismo de este gen, la sustitución de una isoleucina por una valina en la posición 50 (Ile50Val), la cual tiene una relación directa con el desarrollo de asma<sup>70</sup>. Esta mutación ha sido asociada con un aumento en los niveles de IgE, inflamación del tejido y disminución de la función pulmonar<sup>71</sup>, síntomas característicos del asma. Este polimorfismo se ha descrito en población afroamericana<sup>72</sup>, europea<sup>73</sup> y asiática<sup>74</sup>. En todos estos estudios se ha denotado una asociación significativa entre el asma y dicho polimorfismo<sup>75</sup>. En este caso aún no se reportan estudios que demuestren la importancia de la exposición ambiental en el desarrollo de esta enfermedad.

## **Enzimas de metabolismo de xenobióticos**

La participación de ciertos elementos en el metabolismo de xenobióticos pone en evidencia que dentro de la célula existen mecanismos, aparentemente sin relación alguna, que pueden actuar de manera coordinada y conjunta en el desarrollo de algún padecimiento. Ésta es una veta que se abre para la exploración en años próximos y se trata de la participación de los componentes del metabolismo de xenobióticos: las enzimas de fase I, II, los transportadores y receptores en el asma. Los alérgenos son agentes extraños que de alguna manera pueden actuar como xenobióticos o bien dar lugar a especies reactivas que disparan los mecanismos de respuesta frente a estos compuestos<sup>76</sup>. En estudios recientes se han ubicado que ciertas enzimas como las GST y su variación tienen que ver con el desarrollo del asma. Sin embargo, aún no está del todo claro el mecanismo mediante el cual pudieran estar participando en el desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, los análisis y los trabajos que permitieran elucidar el papel de éstas y otras enzimas podrían resultar en una nueva ventana para futuros tratamientos y diagnósticos.

## **Glutación S-transferasas**

Las glutatión S-transferasas (GST) son enzimas de fase II en el metabolismo de xenobióticos, es decir, participan en las reacciones de conjugación y detoxificación de diversas sustancias químicas. Estas enzimas son polimórficas y se han relacionado con la propensión de varios padecimientos como el cáncer, enfermedades respiratorias y cardiovasculares. Existen ocho clases de GST:  $\mu$  (GSTM),  $\alpha$  (GSTA),  $\pi$  (GSTP),  $\theta$  (GSTT),  $\zeta$  (GSTZ),  $\sigma$  (GSTS),  $\kappa$  (GSTK) y  $\omega$  (GSTO)<sup>77</sup>. Las funciones biológicas de las GST son diversas, entre las que se incluyen la detoxificación de xenobióticos, el transporte, la activación de ciertos sustratos y el metabolismo de eicosanoides. Esta última función probablemente esté relacionada con la participación de las GST en el desarrollo de asma, sin embargo, también la presencia de especies reactivas de oxígeno debido a la exposición a alérgenos es otra hipótesis probable<sup>78</sup>. Las variedades de GST y sus polimorfismos que están asociadas al desarrollo de asma son GSTM1, GSTT1 y GSTP1<sup>79</sup>. En individuos fumadores la deficiencia de la GSTM1 está significativamente relacionada con la severidad de una bronquitis. En otro estudio realizado en madres fumadoras e hijos asmáticos se estableció que los polimorfismos Ile105Val y de la región promotora de la GSTP1 están significativamente asociados con el desarrollo de asma<sup>80</sup>. En otro trabajo se determinó que la deficiencia de GSTT1 en niños tunecinos también está relacionada con la prevalencia de asma<sup>81</sup>. De nuevo, el humo de tabaco es un agente importante en la inducción y la severidad del asma en niños con polimorfismos es GSTM1 y GSTP1 como lo señala un estudio realizado en niños taiwaneses<sup>82</sup>. Por otra parte, el ozono y la contaminación ambiental al parecer también tienen una participación importante, sin embargo, el estudio realizado sugiere que ciertas variantes de la GSTP1 parecen tener un efecto protector<sup>83</sup>. En otro trabajo se ha demostrado que la variedad de la GSTP1\*Val ofrece protección al asma ocupacional inducido por exposición a diisocianato de tolueno<sup>84</sup>.

## **Citocromo P450 y otras enzimas**

Los citocromos pertenecen a una superfamilia de hemoproteínas que catalizan las reacciones de fase I del metabolismo de xenobióticos. La reacción que cataliza los citocromos es la monooxigenación de las moléculas. Adicionalmente, existen polimorfismos dentro de estas enzimas que resultan en respuestas distintas en el metabolismo de los compuestos exógenos.

Se tienen varios estudios que relacionan la susceptibilidad de desarrollar cáncer u otros padecimientos y la propensión a fumar con polimorfismos de estas enzimas<sup>85-91</sup>. Sin embargo, existen pocos trabajos que relacionen variedades o expresión de citocromos con la presencia de asma. A pesar de que, como se describió previamente, la generación de especies reactivas es una característica común de este padecimiento. En un estudio realizado en ratas tratadas con diisocianato de tolueno, como inductor de asma, se observó el aumento de expresión de CYP1A1<sup>92</sup>. En seres humanos, algunos trabajos han encontrado ciertas asociaciones; por ejemplo, en población rusa adulta e infantil asmática se denota la presencia de CYP1A1<sup>93,94</sup>. Otro estudio realizado también en población rusa señala que los polimorfismos en los genes *CYP1B1 V432L* y *CYP2D6 G1934A* están asociados con el desarrollo de asma<sup>95</sup>. Adicionalmente, este trabajo encontró que otros polimorfismos de genes que participan en el metabolismo de xenobióticos y que están asociados al desarrollo de asma son la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A6 T181A), la paraoxonasa 1 (PON1 Q192R) y la epóxido hidrolasa 1 (EPHX1 Y113H)<sup>95</sup>. Por otra parte, dos mutaciones en la arilamina N-acetiltransferasa (NAT2): (C481→T) y (G590→A) también fueron asociadas con resistencia y predisposición al asma, respectivamente<sup>94</sup>. Estos trabajos sugieren que se requiere una mayor exploración en la participación de las enzimas de metabolismo de xenobióticos, así como de sus variantes, en el desarrollo, resistencia y predisposición al asma.

## Otros genes

A medida que se va entendiendo el mecanismo molecular y fisiológico del asma se abre un nuevo panorama donde aparecen genes que no habían sido previamente considerados. Algunos otros enzimas, receptores y moléculas de señalización, así como sus variantes polimórficas, han sido recientemente descritos (Tabla 1). Esto abre un nuevo panorama de estudio y análisis, puesto que se amplía el entendimiento de los mecanismos involucrados en los síntomas y el desarrollo del asma. Por otro lado, se tiene una imagen mucho más amplia de la función que desempeñan a nivel metabólico, genético y de regulación estos genes. Algunos de estos genes pueden ser moléculas de señalización como cinasas o fosfatasa, moléculas de interacción celular, inhibidores, o bien factores de transcripción o enzimas que participan en procesos epigenéticos (metilasas, acetiltransferasas).

## Desarrollo de biomarcadores

La población infantil mexicana, particularmente la que habita en ciudades o comunidades cercanas a industrias, está expuesta constantemente a la inhalación de múltiples agentes tóxicos. La contaminación atmosférica es rica en componentes como el ozono y los residuos volátiles de combustibles. Pero además, el humo de cigarro, fogatas y hornos contiene altas concentraciones de hidrocarburos y subproductos derivados de la combustión. Como se mencionó previamente, estos compuestos funcionan también como alérgenos incrementando la severidad de la respuesta alérgica. Adicionalmente, el componente genético, es decir, los polimorfismos de ciertos genes podrían participar en el desarrollo de esta enfermedad. El estudio de polimorfismos en diversas poblaciones ha permitido detectar grupos susceptibles o resistentes a padecer asma. Asimismo, se ha podido evaluar la suma del componente genético y la exposición ambiental. Por otra parte, también se ha puesto en evidencia que no todas las poblaciones se comportan de la misma forma, es decir, los polimorfismos que pueden asociarse a la predisposición de padecer asma no son válidos en todos los grupos. De tal forma, es fundamental tomar en cuenta las características genotípicas propias de cada población y el contexto ambiental en que se desarrolla. En México, se cuentan con pocos estudios de asociación genética y exposición ambiental en el desarrollo de asma. Sin embargo, a partir de otros trabajos podemos darnos una idea de los candidatos a considerar como biomarcadores para determinar la predisposición o severidad de la enfermedad. Las técnicas de la biología molecular como la genotipificación, la secuenciación y la evaluación de la expresión génica en tiempo real son herramientas útiles en análisis y diagnóstico del riesgo de una población en particular. Actualmente, se cuenta con una gran variedad de sondas que permite ubicar de manera rápida y precisa la presencia de varios de los polimorfismos anteriormente mencionados.

## Conclusiones

El asma es una enfermedad en la que intervienen varios factores primordialmente genéticos y ambientales. La población infantil es la principal afectada por este padecimiento. El estudio de los genes, sus variaciones y la exposición a alérgenos que predisponen al desarrollo de esta enfermedad nos permiten establecer posibles asociaciones entre estos componentes. En esta revisión se presentaron varios polimorfismos genéticos

Tabla 1. Polimorfismos de otros genes que participan en el desarrollo de asma y potencial uso como biomarcadores

Gen	Proteína	Función	Polimorfismos	Referencias
<i>FLG</i>	Filagrina	Integridad epitelial	R501X, 2282del4	96,97
<i>CTLA4</i>	Antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos	Inmunorregulación	-318C/T, 49A/G	98,99
<i>SPINK5</i>	Inhibidor de serina-péptidas Kazal tipo 5	Inhibidor de proteasas	Glu420Lys	100-102
<i>HAVCR1</i>	Receptor celular al virus de hepatitis A	Regulación de la respuesta celular	5383_5397del	103
<i>LTC4S</i>	Leucotrieno C4 sintasa	Síntesis de mediadores inflamatorios	-444A/C	104,105
<i>HLA</i>	Complejo principal de histocompatibilidad	Presentación de antígenos	Alelos multi-SNP	106,107
<i>ADAM33</i>	Metalopeptidasa 33	Interacciones célula-célula y célula-matriz	Alelos multi-SNP	108
<i>CMA1</i>	Quimasa 1	Serínproteasa	BstX1, -1903G/A	109
<i>ACE</i>	Enzima convertidora de angiotensina 1	Inactivación de mediadores inflamatorios	In/del	110,111
<i>TBXA2R</i>	Receptor de tromboxano A2	Contracción de músculo liso e inflamación	924T/C, 795T/C	112,113
<i>STAT6</i>	Transductor de señales y activador transcripcional	Factor de transcripción	2964G/A, (GT) <sub>n</sub> exón 1	114
<i>NOS1</i>	Sintasa de óxido nítrico	Síntesis de moléculas de señalización	3391C/T, 5266C/T	115,116
<i>CCL11</i>	Ligando quimiocina 11	Quimioatrayente	Ala23Thr, -1328G/A	117
<i>NPSR1</i>	Receptor S a neuropéptido	Regulación de mecanismos neuronales	Haplotipos	118
<i>FCER1B</i>	Receptor de la fracción FC de la IgE	Respuesta inmune innata	Ile181Leu, Gly237Glu	119
<i>CC16</i>	Secretoglobina 1A1	Proteína antiinflamatoria	38A/G	120,121
<i>IL-18</i>	IL-18	Inducción de interferón $\gamma$ y TNF	-656T/G, -137G/C, 105A/C	120,122
<i>IL-17RB</i>	Receptor a la IL-17	Modulación de respuesta inmune	+G5661A	123

como candidatos a evaluarse en la población mexicana, así como el estado actual en el estudio de estos genes y su relación con el ambiente. Asimismo, se sugieren estrategias de diagnóstico basadas en técnicas de biología molecular que permitirán una detección oportuna en poblaciones de riesgo. Finalmente, los estudios sobre la variabilidad genética y los mecanismos de regulación involucrados permitirán entender la relación entre los genes que participan en el metabolismo de xenobióticos y la respuesta inflamatoria asociada al asma.

## Agradecimientos

Los autores quisieran expresar su agradecimiento a los proyectos CONACyT 104316 y 60463 por el soporte económico.

## Bibliografía

- Hernández R. Asma Bronquial. Boletín de Práctica Médica Efectiva. 2006;01:1-6.
- Rodríguez-Medina R, Gasca-Bausa MR, Espinosa F, Zamora-Limón E. Incidencia y prevalencia del asma bronquial en pediatría. Revista de Alergia de México. 1998;55:126-9.
- Mark JD. Pediatric asthma: an integrative approach to care. Nutr Clin Pract. 2009;24:578-88.
- Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. Nat Rev Immunol. 2008;8:169-82.
- McLeish S, Turner SW. Gene-environment interactions in asthma. Arch Dis Child. 2007;92:1032-5.
- López-Pérez G, Morfin-Maciell BM, Huerta-López J, et al. Leobardo, Vargas Florencia. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. Revista Alergia México. 2009;56:72-9.
- Turner SW. Genetic predictors of response to therapy in childhood asthma. Mol Diagn Ther. 2009;13:127-35.
- Amirzargar AA, Movahedi M, Rezaei N, et al. Polymorphisms in IL4 and iLARA confer susceptibility to asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19:433-8.
- Nagarkatti R, Kumar R, Sharma SK, Ghosh B. Association of IL4 gene polymorphisms with asthma in North Indians. Int Arch Allergy Immunol. 2004;134:206-12.
- Takabayashi A, Ihara K, Sasaki Y, et al. Childhood atopic asthma: positive association with a polymorphism of IL-4 receptor alpha gene but not with that of IL-4 promoter or Fc epsilon receptor I beta gene. Exp Clin Immunogenet. 2000;17:63-70.
- Lyon H, Lange C, Lake S, et al. IL10 gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children. Genet Epidemiol. 2004;26:155-65.
- Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Lasky-Su J, et al. Dust mite exposure modifies the effect of functional IL10 polymorphisms on allergy and asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:93-8, 98 e1-5.
- Urry Z, Xystrakis E, Hawrylowicz CM. Interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2006;6:363-71.



14. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest*. 2006;116:146-55.
15. Rouse RL, Boudreaux MJ, Penn AL. In utero environmental tobacco smoke exposure alters gene expression in lungs of adult BALB/c mice. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1757-66.
16. St-Laurent J, Boulet LP, Bissonnette E. Cigarette smoke differently alters normal and ovalbumin-sensitized bronchial epithelial cells from rat. *J Asthma*. 2009;46:577-81.
17. Wang L, Joad JP, Zhong C, Pinkerton KE. Effects of environmental tobacco smoke exposure on pulmonary immune response in infant monkeys. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:400-6, 406 e1-5.
18. Oh SS, Chang SC, Cai L, et al. Single nucleotide polymorphisms of eight inflammation-related genes and their associations with smoking-related cancers. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2169-82.
19. Vercelli D. Genetics of IL-13 and functional relevance of IL-13 variants. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:389-93.
20. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev*. 2004;202:175-90.
21. Jiang H, Harris MB, Rothman P. IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:1063-70.
22. Cooper PR, Poll CT, Barnes PJ, Sturton RG. Involvement of IL-13 in tobacco smoke induced changes in the structure and function of rat intrapulmonary airways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(2):220-6.
23. Pourazar J, Frew AJ, Blomberg A, et al. Diesel exhaust exposure enhances the expression of IL-13 in the bronchial epithelium of healthy subjects. *Respir Med*. 2004;98:821-5.
24. Sadeghnejad A, Karmaus W, Arshad SH, Kurukulaaratchy R, Huebner M, Ewart S. IL13 gene polymorphisms modify the effect of exposure to tobacco smoke on persistent wheeze and asthma in childhood, a longitudinal study. *Respir Res*. 2008;9:2.
25. Sadeghnejad A, Meyers DA, Bottai M, Sterling DA, Bleecker ER, Ohar JA. IL13 promoter polymorphism 1112C/T modulates the adverse effect of tobacco smoking on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:748-52.
26. Van der Pouw Kraan TC, Van Veen A, Boeijs LC, et al. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun*. 1999;1:61-5.
27. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1183:13-24.
28. Zhang Z, Hener P, Frossard N, et al. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:1536-41.
29. Sebastian K, Borowski A, Kuepper M, Friedrich K. Signal transduction around thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in atopic asthma. *Cell Commun Signal*. 2008;6:5.
30. Wohlmann A, Sebastian K, Borowski A, Krause S, Friedrich K. Signal transduction by the atopy-associated human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor depends on Janus kinase function. *Biol Chem*. 2010;391(2-3):181-6.
31. Rochman Y, Leonard WJ. Thymic stromal lymphopoietin: a new cytokine in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:249-54.
32. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol*. 2005;6:1047-53.
33. Headley MB, Zhou B, Shih WX, Aye T, Comeau MR, Ziegler SF. TSLP conditions the lung immune environment for the generation of pathogenic innate and antigen-specific adaptive immune responses. *J Immunol*. 2009;182:1641-7.
34. Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to T(H)2-type immune responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1208-14.
35. Shigeno T, Katakuse M, Fujita T, Mukoyama Y, Watanabe H. Phthalate ester-induced thymic stromal lymphopoietin mediates allergic dermatitis in mice. *Immunology*. 2009;128:e849-57.
36. He JQ, Hallstrand TS, Knight D, et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:222-9.
37. Hunninghake GM, Lasky-Su J, Soto-Quiros ME, et al. Sex-stratified linkage analysis identifies a female-specific locus for IgE to cockroach in Costa Ricans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:830-6.
38. Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40:368-74.
39. Berry M, Brightling C, Pavord I, Wardlaw A. TNF-alpha in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:279-82.
40. Ying S, Robinson DS, Varney V, et al. TNF alpha mRNA expression in allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:745-50.
41. Huber M, Beutler B, Keppler D. Tumor necrosis factor alpha stimulates leukotriene production in vivo. *Eur J Immunol*. 1988;18:2085-8.
42. Albuquerque RV, Hayden CM, Palmer LJ, et al. Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:578-84.
43. Aoki T, Hirota T, Tamari M, et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006;51:677-85.
44. Aytekin C, Dogu F, Ikinogullari A, et al. TGF-Beta1-915G/C and TNF-alpha-308G/A polymorphisms in children with asthma. *Tuberk Toraks*. 2009;57:62-7.
45. Di Somma C, Charron D, Deichmann K, Buono C, Ruffilli A. Atopic asthma and TNF-308 alleles: linkage disequilibrium and association analyses. *Hum Immunol*. 2003;64:359-65.
46. Gupta V, Sarin BC, Changotra H, Sehajpal PK. Association of G-308A TNF-alpha polymorphism with bronchial asthma in a North Indian population. *J Asthma*. 2005;42:839-41.
47. Hong SJ, Kim HB, Kang MJ, et al. TNF-alpha (-308 G/A) and CD14 (-159T/C) polymorphisms in the bronchial responsiveness of Korean children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:398-404.
48. Kamali-Sarvestani E, Ghayomi MA, Nekoei A. Association of TNF-alpha -308 G/A and IL-4 -589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the south of Iran. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:361-6.
49. Tan EC, Lee BW, Tay AW, Chew FT, Tay AH. Asthma and TNF variants in Chinese and Malays. *Allergy*. 1999;54:402-3.
50. Wu H, Romieu I, Sienra-Monge JJ, et al. Parental smoking modifies the relation between genetic variation in tumor necrosis factor-alpha (TNF) and childhood asthma. *Environ Health Perspect*. 2007;115:616-22.
51. Beghe B, Padoan M, Moss CT, et al. Lack of association of HLA class I genes and TNF alpha-308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy*. 2004;59:61-4.
52. Lee J, Oh PS, Lim KT. Allergy-related cytokines (IL-4 and TNF-alpha) are induced by Di(2-ethylhexyl) phthalate and attenuated by plant-originated glycoprotein (75 kDa) in HMC-1 cells. *Environ Toxicol*. 2010. [Epub ahead of print].
53. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:5-10; quiz 11-2.
54. Huang SC, Wu WJ, Sun HL, et al. Association of a lymphotoxin-alpha gene polymorphism and atopic asthma in Taiwanese children. *Pediatr Neonatol*. 2008;49:30-4.
55. Wang TN, Chen WY, Wang TH, Chen CJ, Huang LY, Ko YC. Gene-gene synergistic effect on atopic asthma: tumour necrosis factor-alpha-308 and lymphotoxin-alpha-Ncol in Taiwan's children. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:184-8.
56. Mak JC, Ko FW, Chu CM, et al. Polymorphisms in the IL-4, IL-4 receptor alpha chain, TNF-alpha, and lymphotoxin-alpha genes and risk of asthma in Hong Kong Chinese adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144:114-22.
57. Baldini M, Vercelli D, Martinez FD. CD14: an example of gene by environment interaction in allergic disease. *Allergy*. 2002;57:188-92.
58. Smit LA, Bongers SI, Ruven HJ, et al. Atopy and new-onset asthma in young Danish farmers and CD14, TLR2, and TLR4 genetic polymorphisms: a nested case-control study. *Clin Exp Allergy*. 2007;37: 1602-8.
59. Woo JG, Assa'ad A, Heizer AB, Bernstein JA, Hershey GK. The -159 C-->T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:438-44.
60. Zambelli-Weiner A, Ehrlich E, Stockton ML, et al. Evaluation of the CD14/-260 polymorphism and house dust endotoxin exposure in the Barbados Asthma Genetics Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1203-9.
61. Heinzmann A, Dietrich H, Jeric SP, Kurz T, Deichmann KA. Promoter polymorphisms of the CD14 gene are not associated with bronchial asthma in Caucasian children. *Eur J Immunogenet*. 2003;30:345-8.
62. Kedda MA, Lose F, Duffy D, Bell E, Thompson PJ, Upham J. The CD14 C-159T polymorphism is not associated with asthma or asthma severity in an Australian adult population. *Thorax*. 2005;60:211-4.
63. Nishimura F, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T, Noguchi E. Failure to find an association between CD14-159C/T polymorphism and asthma: a family-based association test and meta-analysis. *Allergol Int*. 2006;55:55-8.
64. Choudhry S, Avila PC, Nazario S, et al. CD14 tobacco gene-environment interaction modifies asthma severity and immunoglobulin E levels in Latinos with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:173-82.
65. Nino G, Grunstein MM. Current concepts on the use of glucocorticosteroids and beta-2-adrenoreceptor agonists to treat childhood asthma. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(3):290-5.
66. Wjst M. Beta2-adrenoreceptor polymorphisms and asthma. *Lancet*. 2006;368:710-1.
67. Wang Z, Chen C, Niu T, et al. Association of asthma with beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1404-9.
68. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax*. 2000;55:762-7.
69. Nelms K, Huang H, Ryan J, Keegan A, Paul WE. Interleukin-4 receptor signalling mechanisms and their biological significance. *Adv Exp Med Biol*. 1998;452:37-43.
70. Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao XQ, et al. Ile50Val variant of IL4R alpha upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nat Genet*. 1998;19:119-20.

71. Wenzel SE, Balzar S, Ampleford E, et al. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:570-6.
72. Battle NC, Choudhry S, Tsai HJ, et al. Ethnicity-specific gene-gene interaction between IL-13 and IL-4Ralpha among African Americans with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:881-7.
73. Isidoro-García M, Davila I, Laffond E, Moreno E, Lorente F, González-Sarmiento R. Interleukin-4 (IL4) and Interleukin-4 receptor (IL4RA) polymorphisms in asthma: a case control study. *Clin Mol Allergy*. 2005; 3:15.
74. Zhang H, Zhang Q, Wang L, et al. Association of IL4R gene polymorphisms with asthma in Chinese populations. *Hum Mutat*. 2007;28:1046.
75. Loza MJ, Chang BL. Association between Q551R IL4R genetic variants and atopic asthma risk demonstrated by meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:578-85.
76. Suresh R, Shally A, Mahdi AA, Patel DK, Singh VK, Rita M. Assessment of association of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with bronchial asthma and oxidative stress in children: A case control study. *Indian J Occup Environ Med*. 2009;13:33-7.
77. Haddous M, Siest G, Herbeth B, Vincent-Viry M, Visvikis S. Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2004;62: 15-24.
78. Park CS, Kim TB, Lee KY, et al. Increased oxidative stress in the airway and development of allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:238-47.
79. Minelli C, Granell R, Newson R, et al. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):539-62.
80. Li YF, Gauderman WJ, Conti DV, Lin PC, Avol E, Gilliland FD. Glutathione S-transferase P1, maternal smoking, and asthma in children: a haplotype-based analysis. *Environ Health Perspect*. 2008;116:409-15.
81. Hanene C, Jihene L, Jamel A, Kamel H, Agnes H. Association of GST genes polymorphisms with asthma in Tunisian children. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:19564.
82. Lee YL, Lee YC, Guo YL. Associations of glutathione S-transferase P1, M1, and environmental tobacco smoke with wheezing illness in school children. *Allergy*. 2007;62:641-7.
83. Islam T, Berhane K, McConnell R, et al. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax*. 2009;64:197-202.
84. Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, et al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:867-72.
85. Kilfoy BA, Zheng T, Lan Q, et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferases and cytochrome P450s, tobacco smoking, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2009;84:279-82.
86. Li D, Jiao L, Li Y, et al. Polymorphisms of cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferase genes, smoking, and risk of pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 2006;27:103-11.
87. Li Y, Millikan RC, Bell DA, et al. Cigarette smoking, cytochrome P4501A1 polymorphisms, and breast cancer among African-American and white women. *Breast Cancer Res*. 2004;6:R460-73.
88. McGrath M, Hankinson SE, De Vivo I. Cytochrome P450 1A1, cigarette smoking, and risk of endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2007;18:1123-30.
89. Shields PG, Ambrosone CB, Graham S, et al. A cytochrome P4502E1 genetic polymorphism and tobacco smoking in breast cancer. *Mol Carcinog*. 1996;17:144-50.
90. Wu X, Shi H, Jiang H, et al. Associations between cytochrome P4502E1 genotype, mutagen sensitivity, cigarette smoking and susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis*. 1997;18:967-73.
91. Yeh CC, Sung FC, Kuo LT, Hsu WP, Chu HY. Polymorphisms of cytochrome P450 1A1, cigarette smoking and risk of coronary artery disease. *Mutat Res*. 2009;667:77-81.
92. Haag M, Leusink-Muis T, Le Bouquin R, et al. Increased expression and decreased activity of cytochrome P450 1A1 in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *Arch Toxicol*. 2002;76:621-7.
93. Liakhovich VV, Vavilin VA, Makarova SI, et al. Role of xenobiotic biotransformation enzymes in susceptibility to bronchial asthma and in formation of its clinical phenotypic features. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2000;36:41.
94. Vavilin VA, Makarova SI, Liakhovich VV, Gavalov SM. Polymorphic genes of xenobiotic-metabolizing enzymes associated with bronchial asthma in genetically predisposed children. *Genetika*. 2002;38:539-45.
95. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: the importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility. *J Hum Genet*. 2009;54:440-9.
96. Basu K, Palmer CN, Lipworth BJ, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma exacerbations in children and young adults. *Allergy*. 2008;63:1211-7.
97. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:911-6.
98. Jones G, Wu S, Jang N, Fulcher D, Hogan P, Stewart G. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2006;154:467-71.
99. Verstraelen S, Nelissen I, Hooyberghs J, et al. Gene profiles of a human alveolar epithelial cell line after in vitro exposure to respiratory (non-) sensitizing chemicals: identification of discriminating genetic markers and pathway analysis. *Toxicol Lett*. 2009;185:16-22.
100. Jongepier H, Koppelman GH, Nolte IM, et al. Polymorphisms in SPINK5 are not associated with asthma in a Dutch population. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:486-92.
101. Liu Q, Xia Y, Zhang W, et al. A functional polymorphism in the SPINK5 gene is associated with asthma in a Chinese Han Population. *BMC Med Genet*. 2009;10:59.
102. Rihs HP, Kowal A, Raulf-Heimsoth M, Degens PO, Landt O, Bruning T. Rapid detection of the SPINK5 polymorphism Glu420Lys by real-time PCR technology. *Clin Chim Acta*. 2005;355:185-9.
103. Noguchi E, Nakayama J, Kamioka M, Ichikawa K, Shibasaki M, Arinami T. Insertion/deletion coding polymorphisms in hHAVcr-1 are not associated with atopic asthma in the Japanese population. *Genes Immun*. 2003;4:170-3.
104. Arriba-Mendez S, Sanz C, Isidoro-García M, et al. Analysis of 927T > C CYSLTR1 and -444A > C LTC4S polymorphisms in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36:259-63.
105. Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, et al. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:936-42.
106. Munthe-Kaas MC, Carlsen KL, Carlsen KH, et al. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy. *Allergy*. 2007;62:991-8.
107. Perichon B, Krishnamoorthy R. Asthma and HLA system. *Allerg Immunol (Paris)*. 1991;23:301-7.
108. Lee JH, Park HS, Park SW, et al. ADAM33 polymorphism: association with bronchial hyper-responsiveness in Korean asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:860-5.
109. Iwanaga T, McEuen A, Walls AF, et al. Polymorphism of the mast cell chymase gene (CMA1) promoter region: lack of association with asthma but association with serum total immunoglobulin E levels in adult atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1037-42.
110. Eryuksel E, Ceyhan BB, Bircan R, Avsar M, Cirakoglu B. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in Turkish asthmatic patients. *J Asthma*. 2009;46:335-8.
111. Tomita H, Sato S, Matsuda R, et al. Genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) in asthmatic patients. *Respir Med*. 1998;92:1305-10.
112. Kim JH, Lee SY, Kim HB, et al. TBXA2R gene polymorphism and responsiveness to leukotriene receptor antagonist in children with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:51-9.
113. Leung TF, Tang NL, Lam CW, Li AM, Chan IH, Ha G. Thromboxane A2 receptor gene polymorphism is associated with the serum concentration of cat-specific immunoglobulin E as well as the development and severity of asthma in Chinese children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:10-7.
114. Duetsch G, Illig T, Loesgen S, et al. STAT6 as an asthma candidate gene: polymorphism-screening, association and haplotype analysis in a Caucasian sib-pair study. *Hum Mol Genet*. 2002;11:613-21.
115. Ali M, Khoo SK, Turner S, Stick S, Le Souef P, Franklin P. NOS1 polymorphism is associated with atopy but not exhaled nitric oxide levels in healthy children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:261-5.
116. Grasemann H, Yandava CN, Storm van's Gravesande K, et al. A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;272:391-4.
117. Chang HS, Kim JS, Lee JH, et al. A single nucleotide polymorphism on the promoter of eotaxin1 associates with its mRNA expression and asthma phenotypes. *J Immunol*. 2005;174:1525-31.
118. D'Amato M, Bruce S, Bresso F, et al. Neuropeptide s receptor 1 gene polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133:808-17.
119. Hizawa N, Yamaguchi E, Jinushi E, Kawakami Y. A common FCER1B gene promoter polymorphism influences total serum IgE levels in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:906-9.
120. Laing IA, Hermans C, Bernard A, Burton PR, Goldblatt J, Le Souef PN. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:124-7.
121. Mansur AH, Fryer AA, Hepple M, Strange RC, Spiteri MA. An association study between the Clara cell secretory protein CC16 A38G polymorphism and asthma phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2002;32: 994-9.
122. Higa S, Hirano T, Mayumi M, et al. Association between interleukin-18 gene polymorphism 105A/C and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1097-102.
123. Jung JS, Park BL, Cheong HS, et al. Association of IL-17RB gene polymorphism with asthma. *Chest*. 2009;135:1173-80.