



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**POLIMORFISMOS DEL RECEPTOR FCER1 Y SU RELACIÓN CON
ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. IVANHOE ALEJANDRO ORTIZ MEZA

INSTITUTO NACIONAL DEL PEDIATRÍA

**TUTOR: DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA
ENCARGADA DEL ÁREA DE INVESTIGACIÓN EN INMUNODEFICIENCIAS, INP**



Ciudad de México. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**POLIMORFISMOS DEL RECEPTOR FcεRI Y SU RELACIÓN CON
ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DRA. SARA ELBA ESPINOSA PADILLA
TUTOR DE TESIS**

...“La educación no es la preparación para la vida. La educación es la vida en sí misma”

(John Dewey)

INDICE

1. Índice	
2. Introducción.....	6
3. Objetivo general.....	7
3.1 Objetivos específicos.....	7
4. Polimorfismos del receptor FcεRI y su relación con enfermedades Alérgicas.....	8
<i>Figura 1</i>	8
<i>Figura 2</i>	11
<i>Tabla 1</i>	15-16
5. Resultados.....	15
6. Discusión.....	17
7. Conclusiones.....	19
8. Bibliografía	20

2. Introducción

La IgE entabla un importante papel en las interacciones alérgicas, las cuales son las causantes de patologías que van desde la anafilaxia, el asma y la atopia entre muchas otras responsables de un sin número de enfermedades de gran trascendencia. Para la IgE se sabe con certeza que existen receptores llamados de alta afinidad y de baja afinidad, siendo el FcεRI el nombre conferido para el receptor tetramérico que se encuentra integrado en las células causantes de la anafilaxia, mastocitos y basófilos, la fusión de antígeno a la inmunoglobulina origina la segregación de los mediadores provocando la activación celular.

Aunque los los receptores para IgE se conocen de esta forma se han descrito múltiples polimorfismos en las diferentes cadenas del receptor, los cuales se han relacionado de forma específica con el incremento en la frecuencia o severidad de las enfermedades alérgicas, por lo que es importante conocer todos estos polimorfismo destacando los de mayor frecuencia para este receptor. Los polimorfismos que se han reportado con mayor frecuencia en relación a enfermedades alérgicas y efectos clínicos como alteraciones de IgE son para la cadena beta del receptor. La identificación de nuevas moléculas de señalización, cuando el receptor FcεRI es activado, ha incrementado el número de posibles blancos moleculares, que pudieran servir para el control de las reacciones atópicas mediante la interferencia de la unión entre la inmunoglobulina y sus receptores específicos, el bloqueo de las señales desencadenantes de la activación o el empleo de productos de síntesis para inhibir la respuesta.

3. Objetivo general

Conocer los polimorfismos más frecuentes del receptor FcεRI como responsable de la activación de las células cebadas y basófilos en las respuestas alérgicas

3.1 Objetivos específicos

- Describir las características moleculares y vía de señalización del receptor FcεRI
- Describir los polimorfismos del FcεRI asociados y su relación con efectos clínicos en las enfermedades alérgicas.
- Analizar la relación del receptor FcεRI y su importancia en el control de las enfermedades alérgicas

4. Polimorfismos del receptor FcεRI y su relación con enfermedades alérgicas

Existen dos receptores para la fracción constante de la IGE: el receptor de alta afinidad (FcεRI) y el de baja afinidad (FcεRII o CD23), estos receptores son expresados principalmente en basófilos, células cebadas y células dendríticas. El FcεRI es un receptor de superficie que se une al fragmento Fc de la IgE con una alta afinidad; en células cebadas y basófilos este receptor existe como un complejo tetramérico que incluye una cadena alfa, una cadena beta y dos cadenas gamma. En las células dendríticas, células de Langerhans, macrófagos y eosinófilos, existe como un complejo trimérico con una cadena alfa y un homodímero de cadenas gamma unidas por puentes disulfuro (Figura 1).¹

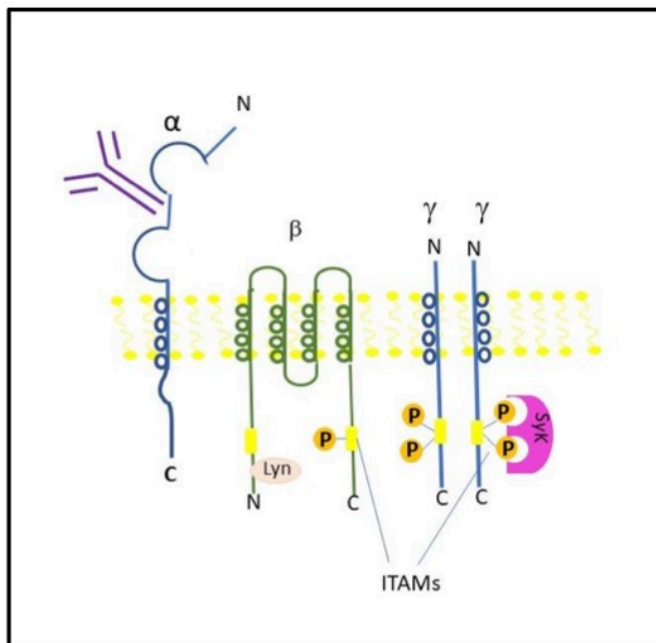


Figura 1. Receptor FcεRI. El receptor de alta afinidad para la IgE es un heterotetrámero constituido por una cadena α, una cadena β y dos cadenas γ. La cadena α posee un amplio dominio extracelular al cual se une una molécula de IgE, mientras que la cadena β es un amplificador de la señal.

La cadena alfa pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las cadenas alfa y gamma no son exclusivas del receptor FcεRI, mientras que la cadena beta se encuentra únicamente en este receptor. La cadena α comprende dos dominios extracelulares, que se unen a una molécula de IgE; y un dominio transmembrana, que contiene un residuo de ácido aspártico conservado y una cola citoplasmática corta. Esta cadena tiene además 7 sitios N-glicosilados. La cola intra-citoplasmática aparentemente no tiene función para la señalización.¹

Las cadenas β y γ no tienen un rol en la unión con el ligando, pero tienen ITAMs que posteriormente son fosforilados cuando un antígeno entrelaza dos moléculas de IgE. El resultado de la asociación de una cadena β y una γ es la señalización intracelular. La cadena β es un amplificador de la señal y de la expresión del receptor FcεRI, la cadena γ es indispensable para que se dé la señalización intracelularmente.¹

Al activarse, el receptor FcεRI desencadena una serie de señales a través de moléculas y proteínas adaptadoras, las cuales dan como resultado: la degranulación de la célula, la producción de moléculas *de novo* (eicosanoides, citocinas), migración, crecimiento y sobrevivencia de la célula. La regulación positiva de la expresión del receptor depende de la producción de IL-4 (derivada de las células cebadas y linfocitos Th2).¹ En basófilos y células cebadas, la unión de la IgE al receptor FcεRI activa una secuencia de señales que tardan sólo unos minutos para la respuesta del citoesqueleto y la degranulación de la membrana, incluyendo polimerización de la actina, extensión, activación de la integrina y el ensamblado de

la placa de actina, además de incrementar la síntesis de citocinas.²

La activación del FcεRI, dependiente de la unión cruzada con el antígeno, conduce a 3 eventos: 1) la de-granulación de las células (basófilos, células cebadas y eosinófilos), 2) la producción de citocinas y 3) la producción de eicosanoides. Estos tres eventos se consiguen mediante la puesta en marcha de dos vías: una principal y otra complementaria. En ambas vías actúan como transductores de la señal las quinasas Fyn, Lyn y Syk. Las quinasas Lyn y Fyn se asocian con la subunidad beta del receptor y Syk con la subunidad gamma. La activación de estas quinasas provoca la fosforilación de las regiones ITAMS del receptor, pero también la fosforilación de una serie de proteínas que inician las vías principales y complementaria.¹

La vía principal involucra la fosforilación de la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K), de la fosfolipasa C gamma (PLCγ) y de la proteína de membrana LAT (*Linker for Activation of T Cells*). De hecho, la activación de LAT es necesaria también para el reclutamiento de PLCγ, quien a partir de los fosfolípidos de la membrana genera inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 provoca la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, el cual contribuye a la expresión de factores de transcripción que inician la producción de citocinas; pero además contribuye, junto con el calcio extracelular (que ingresa por el mecanismo de la vía complementaria), al proceso de degranulación. Por su parte, el DAG activa a la proteína quinasa C (que contribuye también a la degranulación) y a la proteína RASGRP1 que junto con la vía complementaria activa a la cascada ERKMAPK contribuyendo también a la

expresión de los factores de transcripción para citocinas.¹

La vía complementaria involucra también la activación por Syk, de la proteína de membrana NTAL y de la PI3K, para activar una fosfolipasa D (PLD) que contribuye al ingreso de calcio extracelular¹ (Figura 2).

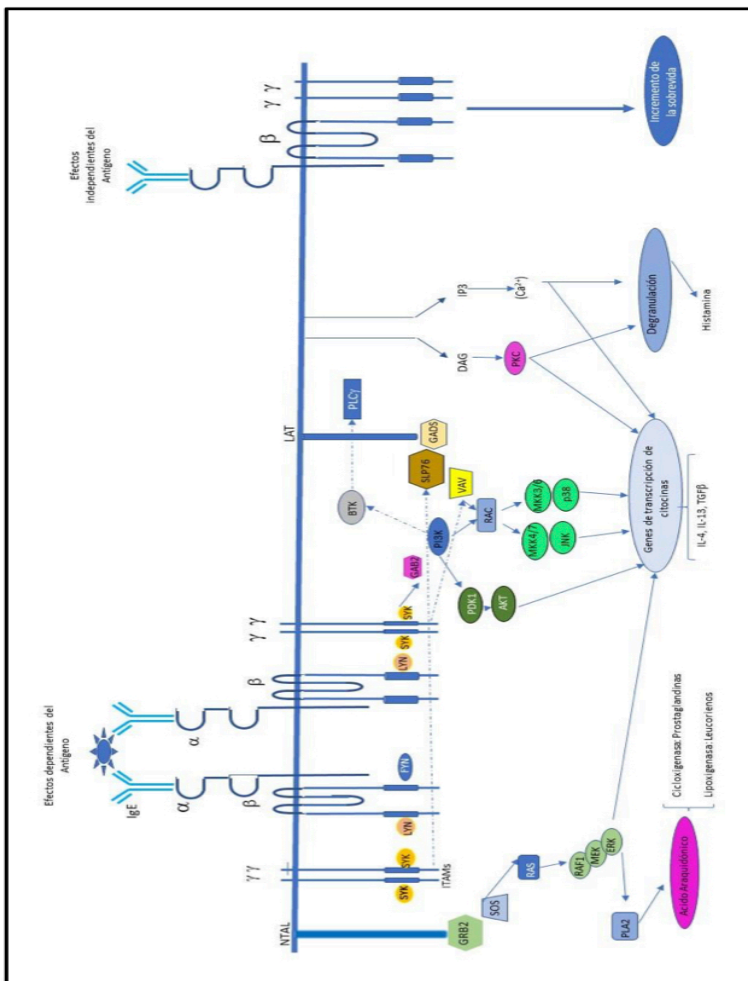


Figura 2. Modelo simplificado de la señalización del receptor FcεRI. A través de una vía principal, LYN (en la subunidad β) es activado y fosforila ITAMs en la propia subunidad β y en la subunidad γ llevando a la activación de SYK lo cual conduce a la activación de LAT. Mediante una vía complementaria SYK y FYN (en azul en la subunidad β de la izquierda) activan a la proteína NTAL iniciando una cascada de señalización independiente a la vía principal pero que converge en la transcripción de genes.

El receptor FcεRI es un heterotetramero de tres subunidades: FcεRIα, FcεRIβ y FcεRIγ (αβγ2) codificadas por tres genes designados como FCER1A, FCER1B y FCER1G, respectivamente^{3,4}

El gen FCER1A se encuentra localizado en el cromosoma 1q23 (1:159259504- 159278014) y codifica una proteína con dos dominios similares a IgE extracelulares⁴⁻⁶. La estructura de la subunidad α (FcεRIα) es estrechamente similar a la del receptor FCγ ya que consisten en dos dominios extracelulares con una región transmembranal y una región citoplasmática.⁷

En el gen FCER1A se han presentado polimorfismos como: rs2494262, rs2427837, rs2251746, rs2298805, rs10908703, rs780582160, y han sido asociados con enfermedades alérgicas, así como también con el nivel sérico de IgE total y con un incremento en el riesgo de desarrollar eccema atópico y asma⁸⁻¹⁰

La Variante -311 G>A (rs2298805) se encuentra ubicado en el exón 4 localizado en el cromosoma 1:159304153. Otra variante es la -112 C>A (rs2494262) localizado en el cromosoma 1:159253672 en la región promotora. Dichas variantes se asocian con el riesgo de desarrollar urticaria crónica y con los niveles séricos de IgE total. La variante -1782 G>A (rs10908703) se localiza en la región promotora en el cromosoma 1:159252002⁹⁻¹¹, y según Guo y cols⁹, no se ha encontrado asociación con alguna enfermedad.

Dentro de las variantes más estudiadas de FCER1A se encuentra el -36 T>C (rs2251746), localizada en el intrón en el cromosoma 1:159272060. Esta variante

genética tiene un efecto funcional en la actividad promotora, además de unirse a la proteína GATA-1¹². La variante -315 C>T (rs780582160) se encuentra en el cromosoma 1:159273956 ubicado en el exón 4, y afecta significativamente la actividad del promotor de la cadena FcεRIα¹³⁻¹⁸. En cuanto a la variante -961 G>A (rs2427837) localizada en el cromosoma 1:159258545 su función molecular es incrementar la expresión del receptor¹⁴.

El gen MS4A2 ó FCER1B codifica a la cadena beta del receptor FcεRI y está localizado en el cromosoma 11q12-13. Este gen codifica una proteína de 244 aminoácidos, alcanza aproximadamente 10 kilobases (11:59855734- 59863444)¹⁹. Dada la importancia de la función de la cadena β de este receptor, se ha reportado en estudios epidemiológicos moleculares la asociación de polimorfismos de gen con atopía, asma atópica, niveles incrementados de IgE, hiperreactividad bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica²⁰⁻³⁴.

Varios de los polimorfismos del gen que codifica la cadena β de FcεRI, se han identificado en la región promotora (-109 C/T, -426 C/T, -654 C/T y -752 C/T)^{35,38}, en el exón 6 (I181L y V183L)³⁶, exón 7 (E237G³², Rsal-ex7³⁷, 3'UTR/ 124 C/G¹⁰) e intron 2 (Rsal-in2³⁶).

Se ha reportado que algunas variantes genéticas sobre el receptor incrementan la actividad promotora para -426C³⁵ y -654T^{20,35} (como resultado del incremento de la unión YY-1). Los polimorfismos -109T²⁰, -G237²³, -L181²³ y -

L183²³ incrementan la expresión del receptor. Sin embargo Nishiyama y cols³⁵ reportaron que los polimorfismos: -109T, -426T, -654C y -752T en la región promotora están asociados con la disminución de la expresión de FcεRI en la superficie celular en basófilos; en comparación con alelos de menor frecuencia (-109C, -426C, -654T y -752C).

El gen FCER1G está localizado en el cromosoma 1q23 (1:161185024-161190489)¹⁹. Este codifica una proteína de 86 amino ácidos, el cual juega un papel esencial en la inducción de la degranulación y supervivencia de los mastocitos³⁹. Se ha reportado tres variantes genéticas -237A/G (rs11587213), -54G/T(rs 2070901) y - 203T/C (rs11421), ubicadas las dos primeras en la región promotora y la última en el exón 5 (3'UTR)¹⁰. Palike y cols^{40,41} reportaron la variante -237A/G con una débil asociación con los pacientes asmáticos intolerantes al ácido acetilsalicílico. Se mostró que los pacientes con el genotipo AA tuvieron niveles más altos de IgE total y específica. Liu y cols⁴² encontraron asociación entre las variantes 54G/T (rs 2070901), rs 2243250 (IL-4), rs 512555 (MS4A2) y rs 2762934 (CYP24A1) con una deficiencia de la vitamina D en cordón umbilical, aumentando el riesgo de la sensibilización a los alimentos.

5. Resultados

Los efectos clínicos asociados al polimorfismo del FcεRI asociados con los efectos clínicos en las enfermedades alérgicas. En la siguiente tabla se condensan los efectos. Las variantes del FCER1A, se encuentran altamente asociados a efectos clínicos específicos; la variante - 36T/C asociada a un nivel sérico total del IgE , -315 C/T a urticaria inducido por la aspirina, -311 G/A relacionada al riesgo de desarrollar urticaria crónica, al igual que el -112C/A asociado además con asma en pediátricos, entre otros así mismo los que se atribuyen a FCER1B, en su variante - 109C/T asociada a asma, al igual -654 C/T y a diferencia del -426C/T, los 752 C/T el L181L , V183L que también se ven involucrados en la respuesta asociada a asma en edades pediátricas, así mismo -54G/T asociado a alergia alimentaria, en la siguiente tabla se detallan los elementos propios del polimorfismo describiendo sus características clínicas y moleculares de mayor relevancia.

FCER1A

Gen	SNP	Variante	Ubicación cromosómica	Efecto clínico	Referenc
FCER1A	2251746	-36 T/C	1:159272060 Intrón	Altamente asociado con el nivel sérico total de IgE	8
FCER1A	780582160	-315C/T	1:159273956 Exon 4	Asociado con urticaria inducida por aspirina, nivel sérico total de IgE	16-18
FCER1A	2427837	-961G/A	1:159258545	Altamente asociado con el nivel sérico total de IgE	8
FCER1A	2298805	-311G/A	1:159304153 Exon 4	Riesgo de desarrollar urticaria crónica, niveles séricos totales de IgE	9
FCER1A	2494262	-112C/A	1:159253672 Region promotora	Riesgo de desarrollar urticaria crónica, no existe asociación con asma en niños	9,11
FCER1A	10908703	-1782G/A	1:159252002	No existe asociación con alguna enfermedad	9

FCER1B

FCER1B	1441586	-109C/T	Chr11:59856028 Region Promotora	Altos niveles de IgE, Asma	20-22,30,38
FCER1B	1441585	-426C/T	Chr11:59861460 Region Promotora	No existe asociación significativa con el asma	38
FCER1B	574700	-654C/T	Chr11: 59855483 Region Promotora	No existe asociación significativa con el asma	38
FCER1B	573790	-752C/T	Chr11: 59855385 Region Promotora	Asma	38
FCER1B	1054485	I181L	Chr11:59861440 Exon 6	Atopia, Asma.	23,24
FCER1B	-	V183L	Chr11:59861446 Exon 6	Atopia	36
FCER1B	569108	E237G	Chr11:59863104 Exon 7	Atopia, asma atópica, altos niveles de IgE, hiperreactividad bronquial, rinitis alérgica.	23,25-33
FCER1B	512555	-124C/G	Chr11:59863253 Exon 7 (3'UTR)	Se asocia con un mayor riesgo de desarrollar rinitis alérgica y con bajos niveles de IgE.	10
FCER1G	11587213	-237A/G	Chr1: 161184875 Region Promotora	Niveles de IgE total y específica	40,41
FCER1G	2070901	-54G/T	Chr1: 161185058 Region Promotora	Sensibilización a los alimentos, deficiencia de vitamina D en sangre de cordón umbilical	42

Tabla 1

6. Discusión

Asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, y las alergias a alimentos, son enfermedades que a menudo resultan de reacciones mediadas por IgE. Se ha mostrado que el receptor de IgE de alta afinidad ($Fc\epsilon RI$) tiene un papel preponderante en estas reacciones. Este receptor está formado por tres subunidades (alfa, beta y gamma) codificadas por genes independientes en los cuales se han encontrado varios polimorfismos.

En particular, algunos polimorfismos presentes en el gen de la cadena beta ($FCER1B$ o gen $MS4A2$) que se localiza en el cromosoma 11 han mostrado las asociaciones más fuertes con enfermedades alérgicas, atopia, hiperreactividad bronquial y niveles elevados de IgE total y específica. Esto último explicado porque la subunidad beta tiene la función de amplificar la expresión del receptor. Otra particularidad de la cadena beta es que es específica del receptor $Fc\epsilon RI$, es decir, no se encuentra en los receptores de IgG o de otras inmunoglobulinas, lo cual sí sucede con las cadenas alfa y gamma.

Otros polimorfismos que también se han asociado con asma, rinitis y atopia son los que se presentan en el gen de la cadena alfa ($FCER1A$), el cual se encuentra en el cromosoma 1. La identificación de nuevas moléculas de señalización, cuando el receptor $Fc\epsilon RI$ es activado, ha incrementado el número de posibles blancos

moleculares, que pudieran servir para el control de las reacciones atópicas de varias enfermedades. Nosotros consideramos que hacen falta más estudios sobre el gen FCER1G y su relación con enfermedades alérgicas.

9. Conclusiones

La relación existente entre las reacciones alérgicas más frecuentes en los ámbitos clínicos y el IgE con su receptor de alta afinidad FcεRI, se ha estudiado en extensos a lo largo del mundo todos priorizando el importante papel que juega el mismo así mismo localizando e iniciando la compleja búsqueda de las señalizaciones concretas asociadas a sus variantes polimórficas.

El presente estudio cumplió los objetivos planteados los cuales Describir las características moleculares y vía de señalización del receptor FcεRI así mismo tal y como se detalla en los resultados los efectos clínicos más relevantes que al unísono nos da a conocer la importancia para futuras intervenciones o estudios que pretendan establecer resoluciones clínicas a problemas enfocados en las vías moleculares.

Es importante señalar que aunque el presente se realizó con amplia profundidad y apegado al método científico consideramos que hacen falta más estudios que sigan aportando avances en esta importante materia.

8. Bibliografia

1. Kraft S. & Kinetic J. P. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 365–78.
2. Lara, M., E. Ortega, I. Pecht, J. R. Pfeiffer, A. M. Martinez, R. J. Lee, Z. Surviladze, et al. Overcoming the signaling defect of Lyn-sequestering, signal- curtailing FcεRI dimers. *J. Immunol* 2001; 167:4329.
- 3.- Kinetic J. P. The high-affinity IgE receptor (FcεRI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 931–72.
- 4.- Potaczek D. P. & Kabesch M. Current concepts of IgE regulation and impact of genetic determinants. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 852–71.
- 5.- van Beijsterveldt, C. E. & Boomsma, D. I. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-yr-old twins. *Eur Respir J* 2007; 29: 516–21. 6.- Nilsson, D. et al. Poor reproducibility of allergic rhinitis SNP associations. *PLoS One* 2013; 8: e53975.
- 7.- Donnadieu E, Jouvin MH, Rana S et al. Competing functions encoded in the allergy-associated FcεRIβ gene. *Immunity* 2003; 18:665–74.
- 8.- Weidinger SGC, Rodriguez E, Baurecht H, Mempel M, Klopp N, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000166.
- 9.-Guo A, Zhu W, Zhang C, Wwn S, Chen X, Chen M, et al. Association of FCER1A genetic polymorphisms with risk for chronic spontaneous urticarial and efficacy of nonsedating H1-antihistamines in Chinese patients. *Arch Dermatol Res* 2014; 307:183-90.
- 10.- Amo G, Garcá J, Campo P, Cordobés C, Plaza M, Ayuso P, et al. A Nonsynonymous FCER1B SNP is Associated with Risk of Developing Allergic Rhinitis and with IgE Levels. *Scientific Reports* 2016; 6: 19724.
- 11.- Potaczek DP, Michel S, Sharma V, Zeilinger S, Vogelberg C, von Berg A, et al. Different FCER1A polymorphisms influence IgE levels in asthmatics and non- asthmatics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 441–449.

- 12.- Hasegawa M, Nishiyama C, Nishiyama M et al. A novel -66T/C polymorphism in FcεRI α-chain promoter affecting the transcription activity: possible relationship to allergic diseases. *J Immunol* 2003; 171:1927–33.
- 13.- Kanada S, Nakano N, Potaczek DP et al. Two different transcription factors discriminate the -315C > T polymorphism of the FcεRIα gene: binding of Sp1 to -315C and of a high mobility group-related molecule to -315T. *J Immunol* 2008; 180: 8204–10.
- 14.- Shikanai T, Silverman ES, Morse BW, Lilly CM, Inoue H & Drazen JM. Sequence variants in the FcεRI α chain gene. *J Appl Physiol* 2002; 93:37–41.
- 15.- Platzer B. & Fiebiger E. The Signal Peptide of the IgE Receptor α-Chain Prevents Surface Expression of an Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif-free Receptor Pool. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 2010; 285: 15314–15323.
- 16.- Potaczek DP, Sanak M, Mastalerz L, Setkowicz M, Kaczor M, et al. The α- chain of high-affinity receptor for IgE (FcεRIα) gene polymorphisms and serum IgE levels. *Allergy* 2006; 61: 1230–1233.
- 17.- Potaczek DP, Sanak M, Mastalerz L, Milewski M, Gawlewicz-Mroczka A, et al. Genetic polymorphisms of the novel FCER1A gene region: relation to total serum IgE levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 500–501.
- 18.- Bae JS, Kim SH, Ye YM, Yoon HJ, Suh CH, et al. Significant association of FcεRIα promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 449–456.
- 19.- 1000_Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic Variation, 2017. Available from: <http://browser.1000genomes.org/index.html> [Last accessed 10 July 2017].
- 20.- Hizawa N, Maeda Y, Konno S, Fukui Y, Takahashi D & Nishimura M. Genetic polymorphisms at FCER1B and PAI-1 and asthma susceptibility. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 872–6.
- 21.- 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: 906–9.30
- 22.- Hizawa N, Yamaguchi E, Jinushi E, Konno S, Kawakami Y & Nishimura M. Increased total serum IgE levels in patients with asthma and promoter polymorphisms at CTLA4 and FCER1B. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 74– 9.

- 23.- Green SL, Gaillard MC, Song E, Dewar JB & Halkas A. Polymorphisms of the b chain of the high-affinity immunoglobulin E receptor(FcεRI-b) in South African black and white asthmatic and non asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1487–92.89
- 24.- Li A & Hopkin JM. Atopy phenotype in subjects with variants of the b subunit of the high affinity IgE receptor. *Thorax* 1997; 52: 654–655.
- 25.- Shirakawa T, Mao XQ, Sasaki S. et al. Association between atopic asthma and a coding variant of FcεRIb in a Japanese population. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1129–30.
- 26.- Zhang X, Zhang W, Qiu D, Sandford A & Tan WC. The E237G polymorphism of the high-affinity IgE receptor b chain and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 499–503.
- 27.- Rigoli L, Di Bella C, Procopio V, et al. Molecular analysis of sequence variants in the Fcε receptor Ib gene and IL-4 gene promoter in Italian atopic families. *Allergy* 2004; 59: 213–18.
- 28.- Nagata H, Mutoh H, Kumahara K. et al. Association between nasal allergy and a coding variant of the FcεRIb gene Glu237Gly in a Japanese population. *Hum Genet* 2001; 109: 262–6.
- 29.- Laprise C, Boulet LP, Morissette J, Winstall E & Raymond V. Evidence for association and linkage between atopy, airway hyperresponsiveness, and the b subunit Glu237Gly variant of the high affinity receptor for immunoglobulin E in the French-Canadian population. *Immunogenetics* 2000; 51: 695–702.
- 30.- Cui T, Wang L, Wu J & Xie J. The association analysis of FcεRIb with allergic asthma in a Chinese population. *Chin Med J* 2003; 116: 1875–8.
- 31.- Kim YK, Park HW, Yang J S. et al. Association and functional relevance of E237G, a polymorphism of the high affinity immunoglobulin E receptor b chain gene, to airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 592–8.
- 32.- Hill MR & Cookson WO. A new variant of the b subunit of the high affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI-b E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 959–62.
- 33.- Lee YL, Gilliland FD, Wang JY, Lee YC & Guo YL. Associations of FcεRIb E237G polymorphism with wheezing in Taiwanese school children. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 413–20.
- 34.- Wen HJ, Wang YJ, Lin YC, Chang CC, Shieh CC, Lung FW & Guo YL. Prediction of atopic

dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22(7): 695-703.

35.- Nishiyama C, Akizawa Y, Nishiyama N, Tokura T, Kawada H, Mitsuishi K, et al. Polymorphisms in the Fc epsilon RI beta promoter region affecting transcription activity: a possible promoter-dependent mechanism for association between Fc epsilon RI beta and atopy. *J Immunol.* 2004; 173: 6458–6464.

36.-Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WO & Hopkin JM. Association between atopy and variants of the β subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet.* 1994; 7: 125– 129.

37.- Palmer LJ, Pare PD, Faux JA, Moffatt MF, Daniels SE, LeSouef PN ,et al. Fc epsilon R1-beta polymorphism and total serum IgE levels in endemically parasitized Australian aborigines. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 182–188.

38.- Sharma S & Ghosh B. Promoter polymorphism in the MS4A2 gene and asthma in the Indian population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149 (3): 208- 218.

39. Manikandan, J., Kothandaraman, N., Hande, M. P. & Pushparaj, P. N. Deciphering the structure and function of FcepsilonRI/mast cell axis in the regulation of allergy and anaphylaxis: a functional genomics paradigm. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 1917–29.

40.- Palikhe N. S., Kim S. H., Cho B. Y., Ye Y. M., Hur G. Y., Park H. S. Association of three sets of high-affinity IgE receptor (FcepsilonR1) polymorphisms with aspirin-intolerant asthma. *Respir. Med* 2008; 102, 1132– 1139.

41.- Palikhe N. S., Kim S. H., Park H. S. What do we know about the genetics of aspirin intolerance? *J. Clin. Pharm. Ther* 2008; 33, 465–472.

42.- Liu X., Wang G., Hong X., Wang D., Tsai H. J., Zhang S., et al. Gene-vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study. *Allergy* 2011; 66, 1442–1448.