

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**DETERMINACION DEL POLIMORFISMO DEL  
GENE STAT 6 EN NIÑOS MEXICANOS CON  
DIAGNOSTICO DE ASMA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:**

**DR. JUAN GABRIEL MALDONADO HERNÁNDEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:  
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA**

**ASESORES DE TESIS:  
DR. JAVIER GOMEZ VERA  
DR. JOSE JESUS LÓPEZ TIRO  
M. EN C. SILVIA JIMÉNEZ MORALES**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **INDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>17</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>19</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El asma es la enfermedad crónica más común en los países desarrollados donde, al igual que en México, tiene un alto costo social y económico. Esta entidad es una enfermedad compleja con un fenotipo variable como resultado de la interacción de múltiples genes con el medio ambiente. Hasta el momento, se han realizado esfuerzos considerables para identificar polimorfismos y loci genéticos específicos que contribuyen a la susceptibilidad y desarrollo de esta patología. **Objetivo:** Identificar polimorfismos de un solo nucleótido del gene STAT 6 asociados a asma. **Material y método:** Estudio de casos y controles, transversal, prospectivo y observacional de pacientes con diagnóstico de asma y controles sanos. Se extrajo el DNA genómico a partir de una muestra de sangre periférica. El análisis molecular para la caracterización de los SNPs conocidos y que han mostrado asociación con asma en otras poblaciones se realizará mediante la técnica de TaqMan. El equilibrio de Hardy Weinberg (HW) fue analizado usando el programa FINETTI. La generación de haplotipos se realizó mediante el programa HAPLOVIEW. El análisis estadístico para comparar las distribuciones genotípicas, alélicas y de haplotipo fue realizado utilizando la prueba de X<sup>2</sup> mediante el programa Statcalc (Epi Info 2005; Centers for disease Control and prevention, Atlanta, Georgia, USA). **Resultados:** El análisis de haplotipos evidenció la presencia de 5 haplotipos comunes en la población mexicana. Dentro de estos los más comunes fueron GGCA con 46% y AGCA con 35%. Los resultados del análisis de tipificación de los polimorfismos en el gene STAT6, no muestran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de alelos y genotipos entre casos y controles. **Conclusiones:** La determinación de polimorfismos de un solo nucleótido es de gran interés clínico para la búsqueda de genes relacionados con enfermedades.

## SUMMARY

Background: Asthma is the most common chronic disorder in developed countries, also in Mexico, has high economics and social costs. Is a phenotypically heterogeneous airway disease involving multiple genes that interact with each other and the environment. Genetic studies of asthma have identified several genetic loci and polymorphisms that affect the susceptibility and expression disease. **Objective:** Identify single-nucleotide polymorphism (SNPs) associated gene STAT6 to asthma. **Methods:** Prospective, transversal and observational study asthmatic and control patients. DNA was extracted from venous blood. The molecular analysis was made with TaqMan technique. Hardy Weinberg equilibrium was examined with FINETTI program. Haplotype identify was examined with HAPLOVIEW program. Statistical analysis was performed with Statcalc (Epi Info 2005; Centers for disease Control and prevention, Atlanta, Georgia, USA). **Results:** Haplotype identify 5 haplotype in mexican people. GGCA and AGCA haplotype was more identified. No statistical differences was observed in arrangement of alleles and genotypes in asthmatic and controls individuals. **Conclusions:** Identify single-nucleotide polymorphism (SNPs) is interesting method to look for genes related diseases.

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica y recidivante, caracterizada por hiperreactividad de las vías respiratorias inferiores, que da lugar a periodos reversibles de broncoconstricción debido a la reactividad excesiva del árbol traqueobronquial. El asma se manifiesta por estrechamiento generalizado de las vías respiratorias y clínicamente por paroxismos de disnea, tos y sibilancias. Es una enfermedad episódica en la que las exacerbaciones agudas se intercalan con periodos asintomáticos. La mayoría de las crisis son de corta duración, desde minutos a horas, después de ellas el paciente se recupera completamente desde el punto de vista clínico. Sin embargo, puede haber una fase en la que el paciente sufre diariamente cierto grado de obstrucción de las vías respiratorias. Esta fase puede ser leve, con episodios agudos o superpuestos o sin ellos, o mucho más graves, con intensa obstrucción que persiste durante días o semanas, situación conocida como estado asmático. (1, 2, 3).

Los dos principales componentes del asma son la inflamación crónica de las vías respiratorias y la hiperreactividad bronquial. La inflamación implica a muchos tipos celulares y mediadores de la inflamación (1, 2, 3).

La acumulación de eosinófilos y linfocitos T CD4 activados es en estos momentos considerada como el evento central en la patogénesis del asma, mediado por un número de citocinas incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa ( TNF- $\alpha$  ), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos ( GM-CSF ) y 2 tipos de citocinas: IL-4 e IL-5; donde el denominador común de la diátesis asmática es la hiperirritabilidad inespecífica del árbol traqueobronquial (1, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Actualmente se reconoce que el asma se considera, desde la perspectiva de la genética como una enfermedad compleja, incluso, muestra un fenotipo variable que se atribuye a una interacción entre una diversidad de genes entre sí y el medio ambiente (23,25).

Desde el siglo XVII se asoció familiarmente el asma por Sennertus. A inicios del siglo XX, fue reconocido el papel de la genética como fundamental en el desarrollo de enfermedades alérgicas, entre ellas el asma. Desde el año de 1936 se iniciaron estudios en familias y su relación con las enfermedades alérgicas (asma, fiebre del heno, urticaria, eccema y edema angioneurótico). Recientemente en distintos países se han realizado diversos tipos de estudios genéticos para encontrar los posibles genes asociados a la susceptibilidad o resistencia de la enfermedad (26,27,28).

Los genes candidatos para predisposición a la hiperreactividad de la vía respiratoria incluyen: los implicados en la presentación de los antígenos (el complejo HLA), en la activación de células T (complejo receptor de las células T, interferón gamma), en la regulación de la producción de citocinas o en la función de las citocinas más relevantes (IL-4, IL-5) y en los receptores de los broncodilatadores (receptores  $\beta_2$  adrenérgicos) (1, 7, 8, 9, 10).

La expresión de múltiples genes que codifican para factores proinflamatorios es coordinado por factores de transcripción. Los factores de transcripción son proteínas que se unen a regiones promotoras de genes que activan o bloquean su transcripción en ARN mensajero. Recientemente se ha descrito el posible rol del sistema JAK-STAT en el proceso inflamatorio del asma. El TNF- $\alpha$  e IL-4, son dos citocinas importantes, estimulan la expresión del gene eotaxina, activando NF $\kappa$ B y STAT6 (16,17,18,20).

La fosforilación de STAT6 a través de la tirosina cinasa Janus activada, conduce a la homodimerización de STAT6, la cual migra hacia el núcleo y se une a una región específica donde se encuentran los genes promotores de IL-4 e IL-13, los cuales son genes blanco cruciales para activar la síntesis de IgE (13,14,15,19).

En cualquier caso, la prueba cutánea con el antígeno causal en estos pacientes da lugar a una reacción inmediata de roncha, en lo que constituye un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo I mediada por Ig E (1, 5).

En las vías respiratorias, el escenario para la reacción está determinado en gran parte por la sensibilización inicial a los antígenos inhalados (alergenos), que estimulan la inducción de células T de tipo Th2 que, a su vez, liberan citocinas como IL-4 e IL-5. Estas citocinas facilitan la producción de Ig E por las células B, la proliferación de mastocitos (IL-4), el crecimiento y la activación de los eosinófilos (IL-5). La posterior reacción mediada por Ig E frente a alergenos inhalados da lugar a una respuesta aguda y a una reacción de fase tardía (1, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12).

Cuando los mastocitos previamente sensibilizados por IgE son expuestos al mismo o a otro antígeno de reacción cruzada, se produce un estímulo para la formación de enlaces cruzados con esta IgE y para la liberación de los mediadores químicos de esas células (1, 2).

Las alteraciones morfológicas del asma han sido descritas principalmente en los pacientes fallecidos por status asmaticus pero, la anatomía patológica de los casos no mortales es análoga. Microscópicamente, hay hiperdistensión de los pulmones debida a insuflación excesiva, y puede haber pequeñas zonas de atelectasias (1, 2, 5).

El hallazgo macroscópico más llamativo es la oclusión de los bronquios y bronquiolos por tapones mucosos densos y adherentes. Histológicamente, los tapones de moco contienen espirales de epitelio desprendido que corresponden a las espirales de Curschmann (1, 2, 5).

Se encuentran numerosos eosinófilos y cristales de Charcot- Leyden; estos últimos son cúmulos de cristaloides formados por las proteínas de la membrana de los eosinófilos (1).

Los otros rasgos histológicos característicos del asma son:

- Engrosamiento de la membrana basal del epitelio bronquial.
- Edema e infiltrados inflamatorios en las paredes bronquiales, donde predominan los eosinófilos que constituyen el 5 al 50% del infiltrado celular.
- Aumento de tamaño de las glándulas submucosas.
- Hipertrofia de la musculatura de la pared bronquial, lo que refleja la broncoconstricción prolongada (1, 2, 3).

Mientras que la constricción de la vía respiratoria se atribuye principalmente a la broncoconstricción muscular, el edema y el engrosamiento de origen inflamatorio de la pared de las vías respiratorias también contribuye a esta complicación. En ocasiones se observan alteraciones enfisematosas y, en los casos en los que se produce una infección bacteriana crónica sobreañadida, también puede aparecer bronquitis (1, 5).

## **PROBLEMA**

Los avances recientes en la investigación genómica del asma dan claras evidencias de la participación de polimorfismos moleculares de un sólo nucleótido (SNP) en genes candidato (genes que cumplen una función importante en la fisiología de las vías aéreas) en el desarrollo de esta enfermedad. Uno de los genes que ha despertado gran interés es el factor de transcripción STAT6. Sin embargo los resultados de asociación entre SNPs en este gen derivados del análisis de pacientes asmáticos de diversas poblaciones, han resultado controversiales. Por lo tanto es imprescindible desarrollar proyectos encaminados a determinar si SNPs en este gen tienen un papel en la susceptibilidad a desarrollar asma o si están relacionados con la gravedad de la enfermedad.

## HIPOTESIS

¿El identificar polimorfismos de un solo nucleótido del gene STAT6 nos permitirá asociarlo a riesgo de asma?

## HIPOTESIS NULA

¿El identificar polimorfismos de un solo nucleótido del gene STAT6 no nos permitirá asociarlo a riesgo de asma?

## OBJETIVOS

**Objetivo general:** Identificar polimorfismos de un solo nucleótido del gene STAT 6 asociados a asma.

### **Objetivos específicos:**

- 1.- Iniciar una base de datos en el servicio de Alergia de pacientes entre 6 y 16 años con diagnóstico de asma.
- 2.- **Determinar si existe asociación entre polimorfismos de un solo nucleótido del gene STAT6 y el estado clínico del paciente.**
- 3.- Conocer la frecuencia de polimorfismos de un solo nucleótido del gene STAT6 en la población mexicana.

## JUSTIFICACIÓN

La participación de STAT6 en la fisiopatología del asma y en la susceptibilidad a padecer esta enfermedad esta ampliamente documentada en estudios realizados en poblaciones caucasicas y asiáticas.

Existen fuertes evidencias que señalan una participación diferencial inter e intraindividual de los polimorfismos en genes candidato en la susceptibilidad a padecer asma y otras entidades patológicas.

En México existen pocos estudios de SNPs implicados en la susceptibilidad del asma, y aún menos en niños, a pesar de que la población pediátrica representa la muestra ideal para el estudio de los factores genéticos implicados en esta patología.

Con este estudio, se pretende contribuir a incrementar el conocimiento de la fisiopatología del asma y determinar su posible papel en el tratamiento de los pacientes.

## **MATERIAL Y METODO**

### **a. Reclutamiento**

El estudio se conformó por todos los pacientes que se presentaron a la Consulta externa de Alergología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE que cumplieron los criterios de inclusión, en el periodo del 1 de febrero del 2007 al 30 de julio del 2007.

### **b. Visita uno**

Se realizó el llenado de formato de historia clínica abreviado.

Se firmó el consentimiento validamente informado por parte del padre, madre o tutor del paciente.

Se tomo muestra de 10 ml de sangre venosa en tubos para citometría hemática del paciente y ambos padres

### **c. Análisis Molecular**

La extracción del DNA genómico se realizó a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando la técnica utilizando el maxikit (QIAGEN) con las especificaciones del proveedor. La integridad del DNA fue verificada en un gel de agarosa al 1% teñido con bromuro de etidio. El DNA obtenido se cuantifico por espectrofotometría, en un Equipo Nanodrop.

Los SNPs del gen STAT6 (fig. 1) estudiados en este trabajo, fueron analizados por el método fluorescente del la 5' exonucleasa (TaqMan) (fig. 2). Para cada ensayo de discriminación alélica se diseñaron 2 sondas específicas marcadas en el extremo 5' con fluorocromos diferentes, FAM para el alelo 1 y VIC para el alelo 2, además ambas sondas tienen en el extremo 3' un "quencher" (TAMRA) el cual mientras la sonda permanece intacta, no hay emisión de fluorescencia. Durante la reacción de PCR la sonda TaqMan híbrida con su secuencia 100% homóloga. Durante la PCR, la AmpliTaq Gold, que tiene actividad tanto de DNA polimerasa como de exonucleasa 5'-3', durante la amplificación digiere la sonda y libera el colorante fluorescente de la acción del "quencher", de tal manera que es posible diferenciar un alelo del otro con base en el tipo de fluorescencia emitida.

El equilibrio de Hardy Weinberg (HW) fue analizado usando el programa FINETTI (<http://ihg.gsg-de/cgi-bin/hw/hwa1/pl>.) Las frecuencias genotípicas y alélicas se reportan en porcentajes. La generación de haplotipos se realizó mediante el programa HAPLOVIEW. El análisis estadístico para comparar las distribuciones genotípicas, alélicas y de haplotipo fue realizado utilizando la prueba de X2 mediante el programa Statcalc (Epi Info 2005; Centers for disease Control and prevention, Atlanta, Georgia, USA).

## **TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Prospectiva, transversal y observacional.

## **GRUPOS DE ESTUDIO**

Niños con diagnóstico de asma entre 6 a 16 años de edad.

Individuos mayores de 18 años sin antecedentes de asma o alergia.

## **GRUPO PROBLEMA**

Niños con diagnóstico de asma entre 6 a 16 años de edad que acuden al servicio de alergia de este hospital.

## **GRUPO CONTROL**

Individuos mayores de 18 años sin antecedentes de asma o alergia.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

254 pacientes divididos de la siguiente manera:

81 pacientes con diagnóstico de asma.

173 individuos sanos.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Niños entre 6 y 16 años de edad con diagnóstico de asma.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Niños menores de 6 años.

Niños mayores de 16 años.

Niños entre 6 y 16 años sin diagnóstico de asma.

Niños con patología pulmonar distinta a asma.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

El no firmar el consentimiento informado.

El no permitir la toma de muestra sanguínea.

## **DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Base de datos hoja de datos de excel.

Programa de análisis de información EPIINFO, FINETTI y HAPLOVIEW

### **RESULTADOS**

En el estudio se incluyeron a 254 individuos; 81 de ellos con el diagnóstico de asma (31.88%) quienes cumplieron los criterios de inclusión y firma de consentimiento informado; así como 173 individuos sanos (68.11%) quienes aceptaron participar en el estudio y firma de consentimiento informado.

De los 81 individuos con diagnóstico de asma 45 fueron del sexo masculino (55.5%) y 36 del sexo femenino (44.4%).

Con respecto a la gravedad de la enfermedad se clasificaron en base a las guías actuales de GINA teniendo 5 pacientes clasificados como severa persistente (6.17%), 8 pacientes moderado persistente (9.87%), 14 leve persistente (17.28%) y 54 leve intermitente (66.66%).

En las tablas I y II se muestran los datos del análisis de tipificación de los polimorfismos localizados en el gen STAT6. Los resultados, no muestran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de alelos y de genotipos entre casos y controles.

El análisis de haplotipos evidenció la presencia de 5 haplotipos comunes en la población mexicana. Dentro de estos los más comunes fueron GGCA con 46% y AGCA con 35% (Tabla III). Sin embargo las frecuencias de éstas entre casos y controles no mostraron diferencias significativas. Con estos datos no es posible descartar la participación de polimorfismos del gen STAT6 en la susceptibilidad para desarrollar asma. Para determinar el papel que juegan las variantes alélicas de este gen en el riesgo a padecer asma o en la gravedad de la misma en la población mexicana, se requiere de una muestra mayor y del análisis de variantes que modifican la actividad de la proteína o que alteran los niveles de expresión de la misma *ie.* SNPs que se localizan en la región codificante o que se encuentren en regiones promotoras del gen.

En la figura 1 se aprecia la organización del gene STAT6. Se muestra además la localización de los polimorfismos estudiados.

Tabla I. Distribución de frecuencias genotípicas entre casos y controles

SNP	Genotipo	pacientes n(%)	Controles n(%)
Rs3024974	CC	70	148
	CT	10	24
	TT	1	1
Total		81	173
Rs1059513	AA	73	143
	AG	10	25
	GG	0	1
Total		83	169
Rs4559	GG	22	66
	GA	38	78
	AA	11	24
Total		71	168
Rs2598483	GG	72	161
	GA	11	16
	AA	0	1
Total		83	178

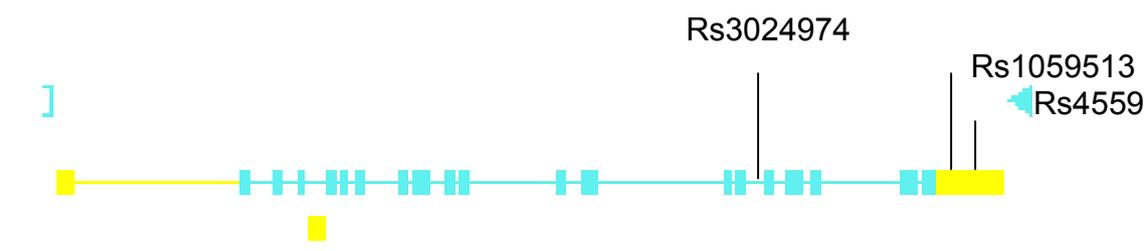
Tabla II. Frecuencias alélicas entre casos y controles

SNP	Alelo	pacientes n(%)	Controles n(%)
Rs3024974	C	150	320
	T	12	26
Total			
Rs1059513	A	156	311
	G	10	27
Total			
Rs4559	G	82	210
	A	60	126
Total			
Rs2598483	C	155	338
	T	11	18
Total			356

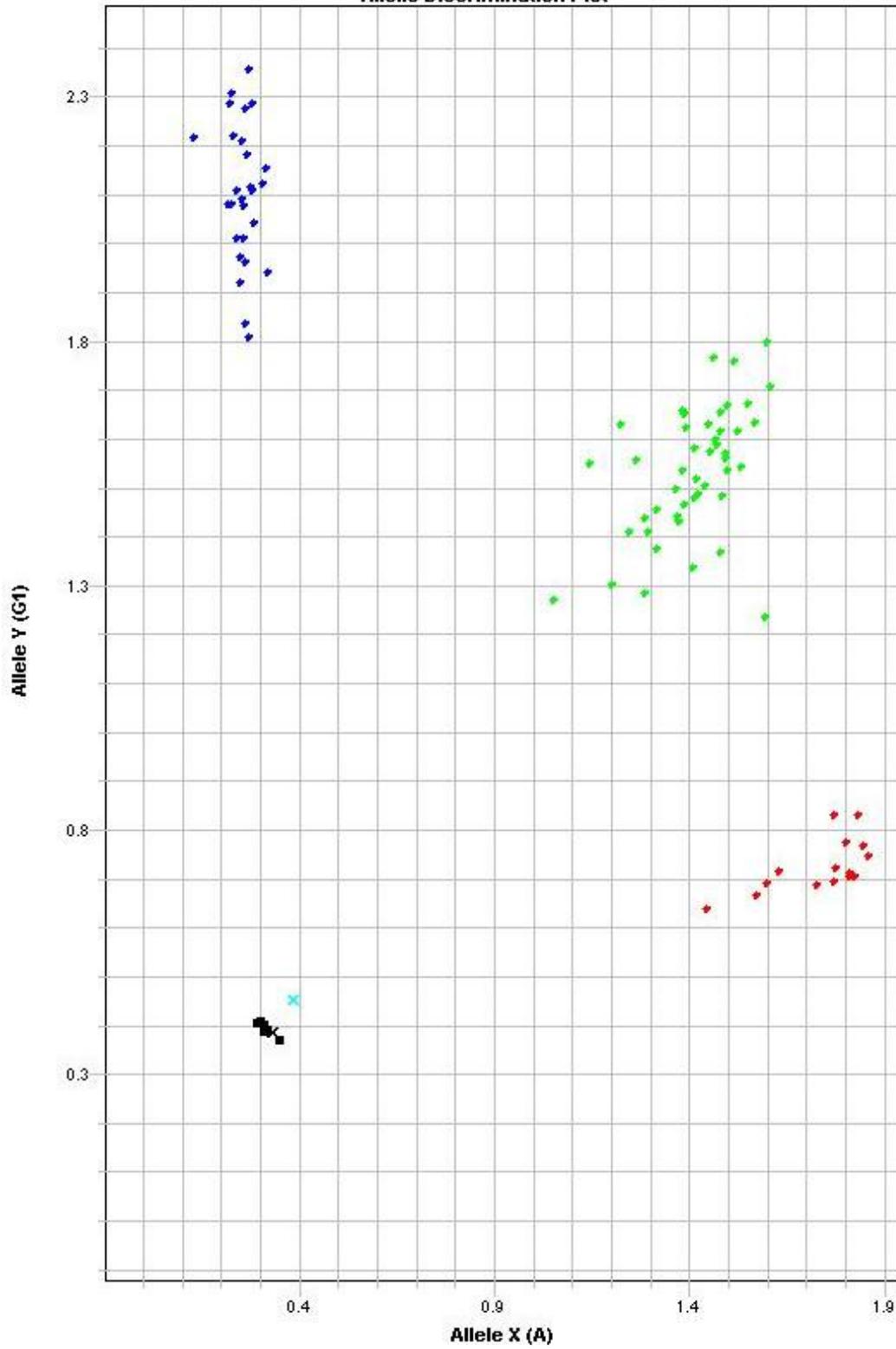
Tabla III. Frecuencias de haplotipos en casos y controles

Haplotipo	pacientes n(%)	Controles n(%)	X2	P
GGCA	0.46	0.49	0.545	0.46
AGCA	0.35	0.3	1.192	0.28
GGCG	0.06	0.08	0.657	0.42
AGTA	0.06	0.07	0.142	0.71
GCAA	0.07	0.05	0.5	0.48

FIGURA 1.



Allelic Discrimination Plot



Legend

- X Undetermined
- Allele X
- Both
- Allele Y
- NTC

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron a 254 individuos; 81 de ellos con el diagnóstico de asma (31.88%) quienes cumplieron los criterios de inclusión y firma de consentimiento informado; así como 173 individuos sanos (68.11%) quienes aceptaron participar en el estudio y firma de consentimiento informado.

De los 81 individuos con diagnóstico de asma 45 fueron del sexo masculino (55.5%) y 36 del sexo femenino (44.4%).

Con respecto a la gravedad de la enfermedad se clasificaron en base a las guías actuales de GINA teniendo 5 pacientes clasificados como severa persistente (6.17%), 8 pacientes moderado persistente (9.87%), 14 leve persistente (17.28%) y 54 leve intermitente (66.66%).

En las tablas I y II se muestran los datos del análisis de tipificación de los polimorfismos localizados en el gen STAT6. Los resultados, no muestran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de alelos y de genotipos entre casos y controles.

El análisis de haplotipos evidenció la presencia de 5 haplotipos comunes en la población mexicana. Dentro de estos los más comunes fueron GGCA con 46% y AGCA con 35% (Tabla III). Sin embargo las frecuencias de éstas entre casos y controles no mostraron diferencias significativas. Con estos datos no es posible descartar la participación de polimorfismos del gen STAT6 en la susceptibilidad para desarrollar asma. Para determinar el papel que juegan las variantes alélicas de este gen en el riesgo a padecer asma o en la gravedad de la misma en la población mexicana, se requiere de una muestra mayor y del análisis de variantes que modifican la actividad de la proteína o que alteran los niveles de expresión de la misma *ie.* SNPs que se localizan en la región codificante o que se encuentren en regiones promotoras del gen.

En la figura 1 se aprecia la organización del gene STAT6. Se muestra además la localización de los polimorfismos estudiados.

Tabla I. Distribución de frecuencias genotípicas entre casos y controles

SNP	Genotipo	pacientes n(%)	Controles n(%)
Rs3024974	CC	70	148
	CT	10	24
	TT	1	1

Total		81	173
Rs1059513	AA	73	143
	AG	10	25
	GG	0	1
Total		83	169
Rs4559	GG	22	66
	GA	38	78
	AA	11	24
Total		71	168
Rs2598483	GG	72	161
	GA	11	16
	AA	0	1
Total		83	178

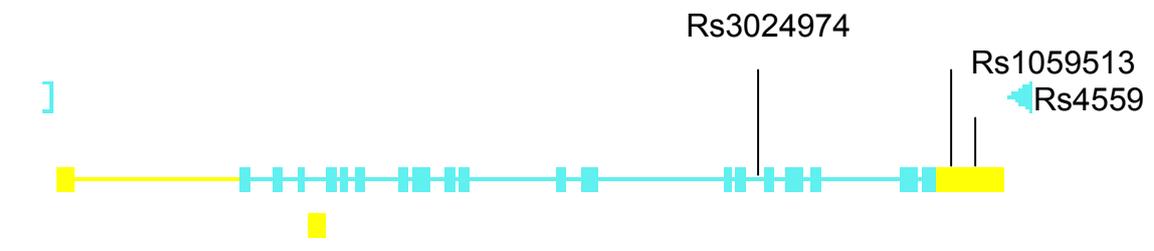
Tabla II. Frecuencias alélicas entre casos y controles

SNP	Alelo	pacientes n(%)	Controles n(%)
Rs3024974	C	150	320
	T	12	26
Total			
Rs1059513	A	156	311
	G	10	27
Total			
Rs4559	G	82	210
	A	60	126
Total			
Rs2598483	C	155	338
	T	11	18
Total			356

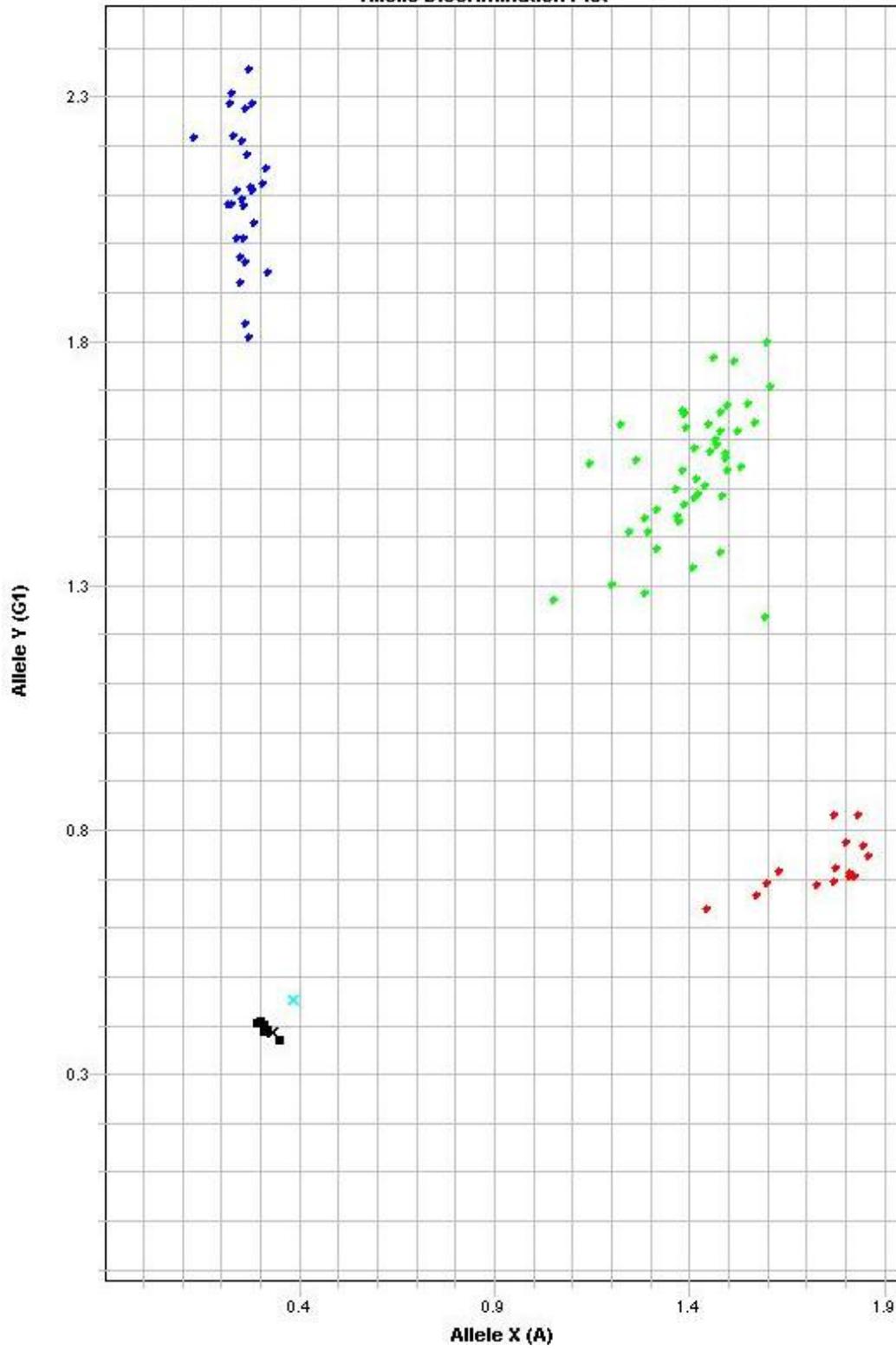
Tabla III. Frecuencias de haplotipos en casos y controles

Haplotipo	pacientes n(%)	Controles n(%)	X2	P
GGCA	0.46	0.49	0.545	0.46
AGCA	0.35	0.3	1.192	0.28
GGCG	0.06	0.08	0.657	0.42
AGTA	0.06	0.07	0.142	0.71
GCAA	0.07	0.05	0.5	0.48

FIGURA 1.



Allelic Discrimination Plot



Legend

- X Undetermined
- Allele X
- Both
- Allele Y
- NTC

## **DISCUSIÓN:**

El asma bronquial es una entidad que desde la perspectiva de la genética se considera muy compleja ya que se ha demostrado la implicación de múltiples genes; de la misma manera se ha visto que el fenotipo depende de la misma interacción entre estos genes y el medio ambiente en el que se desarrolla cada individuo.

Hoy en día se han realizado un número importante de investigaciones para identificar polimorfismos y loci genéticos específicos que contribuyen a la susceptibilidad y desarrollo de esta patología. Algunos estudios sugieren que no sólo existen genes de susceptibilidad al asma propios de cada población, sino que el número y la importancia relativa de estos genes, pueden variar entre los diferentes grupos étnicos, lo que explicaría las variaciones en la incidencia y severidad de la enfermedad.

Los estudios han mostrado que los polimorfismos que muestran una mayor asociación con el asma, se localizan principalmente en genes que codifican para citocinas (IL4, IL5, IL9, IL13) y sus receptores, para el complejo mayor de histocompatibilidad, el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor estimulante de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGFA), la metaloproteasa ADAM33, el receptor  $\beta$ -adrenérgico, entre otros.

De esta misma forma se han realizado estudios para determinar polimorfismos en STAT ya que en esta vía están implicados factores de transcripción, los cuales son proteínas que se unen al ADN para modificar su tasa de transcripción. La familia STAT está implicada de forma frecuente en la señalización iniciada por receptores de citocinas. STAT6 es uno de los factores de transcripción que interviene en las señales de IL-4 e IL-13. IL-4 tiene un papel determinante en el cambio de isotipo de IgM a IgE; es el factor de crecimiento más importante para el crecimiento, diferenciación y supervivencia de los linfocitos T vírgenes, que cuando se estimulan por alérgenos, tienen la capacidad de virar al subtipo Th2; tiene acción autócrina y paracrina y promueve la expansión de este tipo de colonia celular; que a su vez, estos linfocitos son capaces de producir niveles elevados de IL-4 e inhibir la apoptosis de linfocitos T, volviendo esta célula renuente a los esteroides.



## **CONCLUSIONES:**

El diagnóstico de asma en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del hospital Adolfo López Mateos, es más prevalente en el sexo masculino que en el sexo femenino.

La presentación clínica más frecuente de la enfermedad fue asma leve intermitente y en segundo lugar lo ocupó el asma leve persistente.

Los haplotipos más comunes en la población asmática estudiada correspondieron a GGCA (46%) y AGCA (35%).

Las frecuencias genotípicas de los SNPs estudiados más frecuentes en la población asmática fueron las siguientes: Rs3024974 CC (70%), Rs1059513 AA (73%), Rs4559 GA (38%), Rs2598483 GG (72%).

No es posible descartar la participación de polimorfismos del gen STAT6 en la susceptibilidad para desarrollar asma.

Es necesario ampliar la muestra para demostrar una participación del gene STAT6 en la patología del asma y determinar su correlación con la expresión clínica de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed S, Ihara K, Sasaki Y, Nakao F, Nishima S, Fujino T, Hara T. Novel polymorphism in the coding region of the IL-13 receptor alpha' gene: association study with atopic asthma in the Japanese population. *Exp Clin Immunogenet* 2000;17:18-22.
2. Baeza-Bacab MA, Romero-Tapia S, Zapata GLF, Alpuche NE. Increase in frequency of asthma in school children from Villahermosa, Tabasco, Mexico. *Rev Alerg Mex* 2003; 50: 208-213
3. Barraza-Villarreal A, Sanin-Aguirre LH, Tellez-Rojo MM, Lacasana-Navarro M, Romieu I. Prevalence of asthma and other allergic diseases in school children from Juarez City, Chihuahua. *Salud Publica Mex* 2001; 43: 433-443
4. Burrows B, Martinez FD, Halonen M. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271.
5. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10: 292-300.
6. Ceballos-Martinez ZI, Gonzalez-Mercado E, Peralta-Bahena ME, Salgado-Aguilar GG, Jimenez-Grandes I, Tah-Arias WF. Pattern-profile of emergency consultations of children in acute asthmatic crisis. *Rev Alerg Mex* 2003; 50:123-128.
7. Cookson WOC, Moffatt MF. Genetic of asthma and allergic disease. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2359-2364
8. CSGA (The Collaborative Study on the Genetics of Asthma). A genome-wide search for asthma susceptibility in ethnically diverse populations. *Nat Genet* 1997; 15:389392.
9. Cui T, Wang L, Wu J, Xie J. The association analysis of FcepsilonRIbeta with allergic asthma in a Chinese population. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1875-1878.
10. Deichmann KA, Heinzmann A, Forster J, Dischinger S, Mehl C, Brueggenolte E, Hildebrandt F, Moseler M, Kuehr J. Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL4-receptor gene. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 151-155
11. Deichmann KA, Schimidt A, Heinzmann A, Kruse S, Foster J, Kuehr J. Association studies on beta 2-adrenoceptor polymorphisms and enhanced IgE responsiveness in a atopic population. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 794-799
12. Dewar JC, Weathley AP, Venn A, Morrison JFJ, Britton J, Hall IP.  $\beta_2$ -adrenoreceptor polymorphisms are in linkage disequilibrium but are not associated with asthma in an adult population. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 442-448.
13. Fenech A, Hall P. Pharmacogenetics of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2001, 53: 3-15
14. Franjkovic I, Gessner A, Konig I, Kissel K, Bohnert A, Hartung A, Ohly A, Ziegler A, Hackstein H, Bein G. Effects of common atopy-associated amino acid substitutions in the IL-4 receptor alpha chain on IL-4 induced phenotypes. *Immunogenetics* 2005; 56: 808-817.
15. Gao J, Lin Y, Qiu C, Liu Y, Ma Y, Gao J, Liu Y. Relationship between HLA-DQA1, -DQB1 genes polymorphism and susceptibility to bronchial asthma among Northern Hans. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82:379-83.
16. Gao PS, Huang SK. Genetic aspects of asthma *Panminerva Med* 2004; 46:121-134
17. Gruning G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, Sheppard D, et cols. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998; 282: 2261-2263
18. He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, Watson WT, Sandford AJ. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun* 2003; 4 :385-389.
19. Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao PS, Ohshima K, Umeshita R, et al. Genetic variants of IL-13 signaling and human asthma and atopy. *Hum Mol Gen* 2000; 9: 549-559
20. Hersey GK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatila TA. The association of atopy with a gain of function mutation in the  $\alpha$  subunit of interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1720-1725
21. Hijazi Z, Haider MZ, Khan MR, Al-Dowaisan AA. High frequency of IgE receptor Fc epsilonRIbeta variant (Leu181/Leu183) in Kuwaiti Arabs and its association with asthma. *Clin Genet* 1998; 53: 149-152.
22. Hoffjan S, Nicolae D, Ober C. Association studies for asthma and atopic diseases: a comprehensive review of the literature. *Respir Res* 2003; 4:14-19

23. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;1139-1146.
24. Holland PM, Abramson RD, Watson R, Gelfand DH. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5' to 3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proc Nat Acad Sci* 1991; 88:7276-7280.
25. Hopp RJ, Townley RG, Biven RE. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir* 1990; 141:2-8.
26. Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, Grobbee DE, Brinkmann AO, De Jong FH, Lamberts SW. A Polymorphism in the glucocorticosteroid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 144-151.
27. Izuhara K, Shirakawa T. Signal transduction via the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy. *Int J Mol Med* 1999; 3: 3-10.
28. Joos L, Sandford A. Genotype predictors of response to asthma medications. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 9-15