

## Genetic aspects involved in asthma

### Aspectos genéticos implicados en el asma

Jorge Corona-Rivera,<sup>1</sup> Christian Peña-Padilla,<sup>2</sup> Guadalupe Elena Morales-Domínguez,<sup>2</sup> Yaneris Maibeth Romero-Bolaño<sup>2</sup>

#### Abstract

Asthma is an etiologically heterogeneous disease resulting from a complex interaction between genetic. The genetic aspects involved in asthma, which were analyzed from the perspective of the traditional model of multifactorial inheritance, were susceptibility, host factors, and environmental exposures. In the present paper, studies on their family aggregation, concordance in twins, and heritability were analyzed; as well as the current knowledge about candidate genes, genome wide association studies, and epigenomics contributions and other omic studies that have increased our knowledge about their pathophysiology and environmental interactions.

**Key words:** Asthma. Genetics. Heritability. Candidate regions. GWAS. Omic studies

#### Resumen

El asma es una patología etiológicamente heterogénea resultante de una compleja interacción entre una susceptibilidad genética, factores del huésped y exposiciones ambientales. En el presente trabajo se revisan los aspectos genéticos implicados en el asma, los cuales fueron analizados desde la perspectiva del modelo tradicional de la herencia multifactorial. Fueron incluidos los estudios sobre su agregación familiar, concordancia en gemelos y heredabilidad, así como el conocimiento actual sobre genes candidatos, estudios de asociación amplia del genoma y las recientes contribuciones de la epigenómica y otros estudios ómicos, que en conjunto han aumentado nuestro conocimiento sobre su fisiopatología e interacciones ambientales.

**Palabras clave:** Asma. Genética. Heredabilidad. Regiones candidatas. GWAS. Estudios ómicos

<sup>1</sup>Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona-Rivera, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>2</sup>Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, División de Pediatría, Servicio de Genética, Guadalajara, Jalisco, México

Correspondencia: Jorge Corona-Rivera.  
rocorona@cucs.udg.mx

Recibido: 2021-05-04  
Aceptado: 2022-01-03  
DOI: 10.29262/ram.v69i1.1031

## Introducción

El asma es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea y está definida por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, tos y opresión torácica, que varían con el tiempo y en intensidad, junto a obstrucción reversible del flujo de aire espiratorio,<sup>1</sup> excluyendo obligadamente otros trastornos que la pueden mimetizar.<sup>2</sup> Tradicionalmente se ha dividido en asma extrínseca (alérgica o atópica) e intrínseca (no alérgica, no atópica). La primera se atribuye a una respuesta excesiva de las células productoras de citocinas, principalmente los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, subtipo T-helper tipo 2 (Th2), principales mediadores de la inflamación eosinofílica de las vías aéreas mediante la generación de cantidades abundantes de interleucinas (IL) tipo IL-4, IL-5 e IL-13, acompañada de una hiperreactividad de la vía aérea mediada por IgE. Por su parte, en el asma intrínseca, los Th2 no están elevados o, incluso, pueden estar bajos.<sup>3</sup>

El asma es etiológicamente heterogénea, ya que incluye varios fenotipos y subtipos fisiopatológicos (Cuadro 1), resultantes de una compleja interacción entre una susceptibilidad genética, factores del huésped y exposiciones ambientales.<sup>4</sup> En los últimos años se ha observado un incremento en

la prevalencia del asma, atribuido al efecto de un incremento en las exposiciones ambientales a alérgenos, la contaminación del aire y al microbioma ambiental, con lo cual el epigenoma ha emergido como puente para traducir dichas exposiciones en cambios en la expresión génica que afectan la función respiratoria epitelial y de las células del sistema inmune.<sup>5</sup> En esta revisión exponemos el modelo de herencia multifactorial (HMF) tradicional aplicable para el asma y, además, una síntesis de los actuales conocimientos y perspectivas que ofrecen las llamadas ciencias ómicas en este padecimiento (proteómica, transcriptómica, metabolómica, microbiómica, exposómica y epigenómica).

## Aspectos genéticos del asma

El asma y otras enfermedades alérgicas pueden coexistir en un mismo individuo o también, entre diferentes miembros dentro de una misma familia, pero sin seguir necesariamente un patrón de transmisión mendeliano, por lo que etiológicamente se considera como un “trastorno genético complejo” de HMF o poligénica.<sup>2</sup> Su heredabilidad está determinada por el efecto de múltiples *loci*, cada uno con un efecto pequeño (aditivo o sustractivo), que requieren, además, la acción combinada de factores ambientales. El 80 % de los pacientes con asma tie-

**Cuadro 1.** Endotipos y fenotipos del asma

Endotipo	Fenotipos	Características y evolución natural	Mecanismo molecular	Biomarcadores
Th2 elevados	Atópico (alérgica)	Bien definida, inicio temprano, sensible a esteroides, función pulmonar conservada	Sensibilización alérgica	Conteo de eosinófilos en sangre/esputo, IgE sérica específicas para alérgenos, FeNO alta, IgE total alta
	Inicio tardío	Concomitante con RSCPN, refractaria a esteroides, severa desde el inicio, exacerbaciones frecuentes	Enterotoxina de <i>Staphylococcus aureus</i>	Conteo de eosinófilos en sangre/esputo, FeNO alta
	EREA	Inicio en adultos, severa desde el inicio, exacerbaciones frecuentes	Metabolismo alterado ácido araquidónico	Conteo de eosinófilos en sangre/esputo, LTE4 urinario
Th2 no elevados o bajos	No atópica (no alérgica)	Inicio en adultos, paucigranulocítica o neutrofílica, curso y función pulmonar variables	NLRP3/IL-1 $\beta$ , microRNA alterados, Th17	Conteo inducido de neutrófilos en sangre/esputo, MMP-9 en LBA
	Fumador	Adultos mayores, exacerbaciones frecuentes, menor función pulmonar	Estrés oxidativo, Th2 alto/Th2 bajo mixto	Conteo inducido de neutrófilos en sangre/esputo
	Relacionada con obesidad	Mujeres, síntomas severos, función pulmonar conservada	Estrés oxidativo, neutrófilos, aumento activación respuesta inmune innata	IL-6 sérica
	Anciano	50 a > 65 años, resistente a esteroides	Inmunosenescencia, inflamación por Th1/Th17	Conteo inducido de neutrófilos en sangre/esputo

Th2 = linfocitos T-helper tipo 2, EREA = enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, RSCPN = rinosinusitis crónica con polipos nasales, LTE4 = leucotrieno E4, NLRP3 = inflamosoma, sensor que detecta motivos bacterianos, IL-1 $\beta$  = interleucina 1 $\beta$ , MMP9 = metaloproteína 9, LBA = lavado broncoalveolar, IL-6 = interleucina 6, Th17 = linfocitos T-helper tipo 17. Modificado de Kuruvilla et al.<sup>3</sup>

nen rinitis alérgica y el asma está presente en 30 % de los niños con dermatitis atópica y en 19 a 38 % de los pacientes con rinitis alérgica, por lo que no es fácil separar estas entidades. La heredabilidad estimada del asma varía de 35 a 95 %, mientras que en sus enfermedades relacionadas varía: de 33 a 91 % en la rinitis alérgica y de 71 a 84 % en la dermatitis atópica.<sup>2,3</sup> Estos conocimientos sobre su heredabilidad se han construido utilizando diferentes abordajes clásicos, tales como los estudios de agregación familiar, concordancia en gemelos, análisis de segregación o de ligamiento y, más recientemente, los estudios de asociación amplia del genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) y las técnicas de secuenciación masiva o de siguiente generación (NGS, *next generation sequencing*),<sup>6</sup> mismos que continúan apoyando su HMF.

### Agregación familiar en el asma

El patrón de HMF del asma se apoya en sus manifestaciones, tales como la mayor afectación entre familiares con grados de parentesco más cercano, su mayor agregación dentro de algunas familias y el efecto aditivo atribuido a factores tales como el sexo del afectado o la severidad del padecimiento.<sup>2,6</sup> Estas características del asma pueden ser explicadas por el “modelo del umbral” (Figura 1A), propuesto por Falconer<sup>7</sup> y que utiliza la curva de distribución normal para entender los riesgos hipotéticos de presentar una enfermedad que se asume poligénica, pese a ser dicotómica.

El modelo parte de la premisa de que un individuo estará afectado solo cuando sobrepase un cierto número de unidades de predisposición o propensión, es decir, cuando cruza o rebasa un determinado umbral. Pero, ¿por qué a mayor grado de parentesco o número de afectados hay mayor riesgo? En el asma, por ejemplo, se estima que el riesgo de recurrencia para un futuro embarazo de un niño afectado es de solo 5 % si no hay ningún otro miembro de la familia con asma; el riesgo se incrementa a 10 % si hay un medio hermano(a), tío(a), o sobrino(a) afectados (*i.e.*, familiares de segundo grado); a 25 % si un hermano(a) o uno de los padres presenta también asma (*i.e.*, familiares de primer grado) y el riesgo de recurrencia es de 50 % si ambos progenitores están también similarmente afectados.<sup>8</sup>

El evidente incremento en el riesgo de recurrencia para los familiares con grados de parentesco más cercanos y para las familias con mayor número de afectados es un común denominador en la mayoría de las enfermedades con HMF y se explica por el modelo del umbral, ya que se asume la presencia de un mayor número de unidades de predisposición (oligogenes, poligenes) entre los familiares con mayor grado de parentesco y entre las familias con mayor número de afectados; por ende, los miembros de estas familias “rebasan” con mayor facilidad el umbral para presentar asma, representados en la Figura 1B por las curvas de distribución “recorridas” hacia la derecha con respecto al riesgo estándar de la población general.

En el estudio de Liu *et al.*<sup>9</sup> se analizó el efecto de la historia familiar sobre la frecuencia de asma en 15 008 adultos. Según la presencia de otros familiares afectados, se estratificaron en tres grupos: riesgo alto (predominantemente familiares de primer grado), riesgo moderado (preponderantemente familiares de segundo grado) y riesgo promedio (historia negativa o solo un familiar de segundo grado). La prevalencia de asma entre los individuos de riesgo familiar promedio fue de 9.4 %, entre los de riesgo moderado de 20.4 % (RM = 2.4, IC 95 % = 2.0-2.8) y notoriamente en los de riesgo alto de 37.6 % (RM = 4.8, IC 95 % = 3.5-6.7), evidenciando, de acuerdo con el modelo del umbral, un claro efecto aditivo sobre la ocurrencia familiar del asma dado por la agregación familiar y el grado de parentesco.

La prevalencia de la enfermedad en familiares de primer grado de un individuo afectado dividida por su prevalencia en la población general define el coeficiente de riesgo ( $\lambda$ ), que es considerado como una medida muy útil para cuantificar la contribución de la heredabilidad de un padecimiento, independientemente de si el afectado es el padre o la madre,<sup>10</sup> aunque en el asma su valor predictivo positivo reportado es bajo y no muestra correlación con su severidad. Por otro lado, la heredabilidad ( $h^2$ ) es la proporción de la varianza fenotípica atribuida a factores genéticos. Contrario al  $\lambda$ , la  $h^2$  corrige para la prevalencia entre la población, estimándose que en el asma la  $h^2$  estaría entre 0.6 y 1.0.<sup>6,11</sup> Aunque las definiciones de asma y de historia familiar positiva varían entre los diferentes estudios,<sup>10,12</sup> el conocimiento sobre su heredabilidad se considera útil, ya que puede ayudar a motivar los esfuerzos conductuales de prevención primaria entre los miembros de estas familias.

### Concordancia para el asma en gemelos

La concordancia en gemelos constituye otro método utilizado para estimar el peso relativo de los factores genéticos y ambientales en la aparición de una enfermedad de HMF. El porcentaje de concordancia en gemelos monocigóticos (MC) y dicigóticos (DC) refleja, mientras más alto, la importancia de los factores genéticos, o mientras más bajo, el de los factores ambientales y se explica por el hecho de que los gemelos MC comparten el mismo material genético.<sup>13</sup> En el Cuadro 2 se presentan los estudios realizados al respecto que destacan por su gran tamaño de muestra, provenientes principalmente de poblaciones caucásicas. Se observa que los porcentajes de concordancia informados para gemelos MC van al menos de 12.7 a 67 % y para gemelos DC, de 4.8 a 37 %.<sup>14</sup> Nótese que el riesgo de asma en gemelos MC es casi 18 veces mayor que el de la población general y en DC es solo de 2.3 a 5.2 veces mayor. Sin embargo, en su conjunto, estos estudios estiman una  $h^2$  de 0.36 a 0.92.<sup>12,15,16,17,18,19,20</sup>

Es importante señalar que en pacientes pediátricos con asma se ha identificado que el efecto de los factores ambientales compartidos por los miembros de una familia contri-

buye en menor medida a la variación en la susceptibilidad al asma, mientras que en los adultos parece tener un peso mayor, probablemente relacionado por hábitos individuales, como el tabaquismo u otros, como las exposiciones laborales.<sup>21,22</sup>

### Fenotipos, endotipos y heredabilidad del asma

Actualmente,<sup>3,23,24</sup> el asma agrupa dos principales subtipos fisiopatológicos a nivel celular y molecular, también llamados endotipos inflamatorios: Th2 elevados (T2) y Th2 bajos (no T2), ambos relacionados con diferentes presentaciones clínicas o fenotipos (T2, atópica, de inicio tardío, exacerbada por aspirina; y no T2, no atópica, relacionada con el tabaquismo, obesidad y del anciano), los cuales, aunque tienen los mismo síntomas, difieren en cuanto a sus biomarcadores e implicaciones terapéuticas y pronósticas (Cuadro 1). Incluso, se conoce la heredabilidad para algunos de estos biomarcadores que definen el endotipo Th2 elevado, que en el caso de los valores de IgE total es de 47 % y para el conteo de eosinófilos, es de 30 %.<sup>25</sup> Además, esta clasificación es importante ya que se estima que 60 a 80 % de la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica a los medicamentos utilizados para el asma se explica por las variaciones dadas por el endotipo y fenotipo genético (Cuadro 1).<sup>26</sup>

### Genes candidatos para el asma

El conocimiento generado sobre los genes implicados en asma permite ubicarlos con base en su herencia<sup>27</sup> de la siguiente forma:

- Genes de enfermedades mendelianas que cursan con una alta frecuencia de asma (riesgo muy alto).
- Oligogenes con probable efecto de gen mayor (riesgo intermedio).
- Poligenes de riesgo bajo (Figura 2).

Entre los primeros se encuentran genes causantes de enfermedades mendelianas con un fenotipo alérgico o asmático sobresaliente, como los síndromes Wiscott-Aldrich (gen *WAS*), Job (hiper IgE, gen *STAT3*), Netherton (gen *SPINK5*) o la deficiencia selectiva de IgA (*IGAD1*), mismos que comparten el ser de muy baja ocurrencia, pero altamente penetrantes y el que requieren métodos moleculares para diagnóstico, como la secuenciación directa o estudios de NGS.<sup>28</sup> En segundo lugar, están los *loci* oligénicos con efecto de gen mayor que se caracterizan por presentar una frecuencia baja en la población (de 1 a 5 %) y, también, por estar fisiopatológicamente relacionados con el asma, con lo que confieren un riesgo intermedio, tales como los genes *ADAM33* (asociado con hiperreactividad bronquial) y *FLG* (implicado en la sensibilización alérgica).<sup>8</sup> Por último, están los poligenes, cada uno de estos con un pequeño efecto aditivo y presencia poblacional relativamente alta (> 5 %) y que en lo individual, confieren un riesgo muy bajo para asma. Los oligogenes y

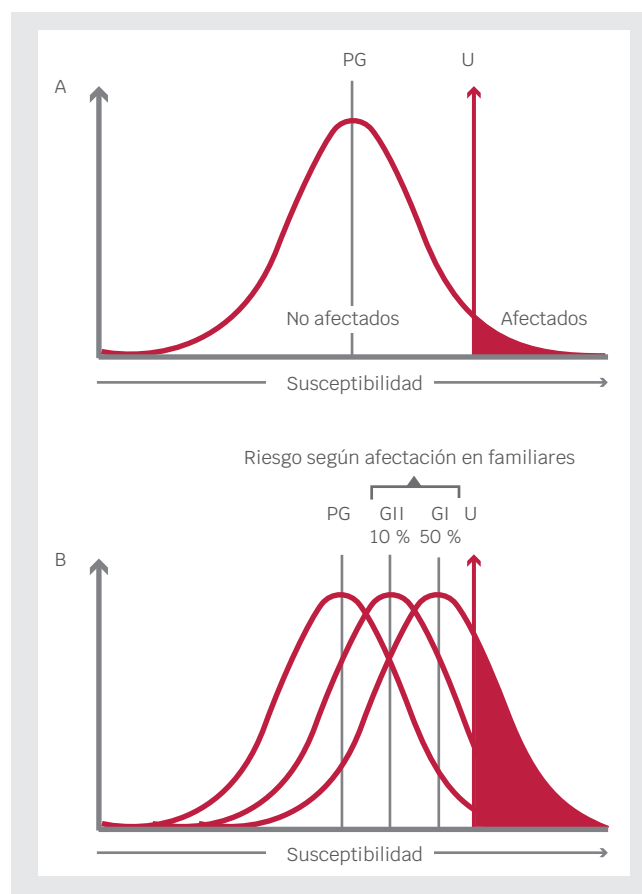


Figura 1. A) Modelo del umbral, que asume que una susceptibilidad de afección poligénica se distribuye normalmente, resultando afectadas solo las personas cuya susceptibilidad supera un “umbral” (U) respecto a la población general (PG). B) Efecto del grado de parentesco y número de afectados sobre el riesgo de recurrencia en asma. Obsérvese que el riesgo de recurrencia se incrementa a 10 % si hay un familiar de segundo grado (GII) afectado. Se incrementa a 50 % si ambos padres están también afectados, por lo que sus curvas de distribución se “corren” a la derecha, haciendo que los miembros de estas familias rebasen con mayor facilidad el U para presentar asma.

poligenes asociados con el asma han sido identificados a partir de análisis de ligamiento y estudios de casos y controles o cohortes.<sup>2,27</sup> El catálogo de herencia mendeliana en el humano (OMIM, <https://omim.org/>) identifica casi una treintena de estos genes o regiones cromosómicas, la mayoría en categoría de riesgo bajo y algunas, de riesgo intermedio (Cuadro 3). Resaltan por sus implicaciones en el asma, las variantes polimórficas en los genes relacionados con interleucinas proinflamatorias y sus receptores (*IL13*, *IL4R*, *IL21R*), con broncodilatación (*ADRB2*), presentación de antígenos (HLA-G) y los del factor de necrosis tumoral, entre otros.

**Cuadro 2.** Estudios de concordancia para el asma en gemelos

Autor (año)	País	Tipo de gemelos	n	Concordancia (%)	Heredabilidad (h <sup>2</sup> )
Edfors-Lubs (1971) <sup>14,21</sup>	Suecia	MC	2 434	19.0	0.63
		DC	4 302	4.8	
Duffy et al. (1990) <sup>15</sup>	Australia	MC	1 799	30.0	0.65
		DC	1 103	12.0	
Nieminen et al. (1991) <sup>19</sup>	Finlandia	MC	4 307	12.7	0.36
		DC	9 581	6.5	
Harris et al. (1997) <sup>22</sup>	Noruega	MC	939	45.0	0.75
		DC	1 620	12.0	
Laitinen et al. (1998) <sup>18</sup>	Finlandia	MC	535	42.0	0.79
		DC	1 178	19.0	
Skadhauge et al. (1999) <sup>20</sup>	Dinamarca	MC	3 690	19.0	0.73
		DC	7 556	4.8	
Koeppen-Schomerus et al. (2001) <sup>17</sup>	Reino Unido	MC	1 658	65.0	0.68
		DC	3 252	37.0	
Fagnani et al. (2008) <sup>16</sup>	Italia	MC	141	67.0	0.92
		DC	251	35.0	

MC = gemelos monocigóticos, DC = gemelos dicigóticos.

### Estudios de asociación amplia del genoma (GWAS)

Los GWAS son estudios poblacionales con un diseño de casos y controles que analizan todas las regiones del genoma sin considerar ninguna hipótesis previa sobre la localización de los potenciales genes que pudieran contribuir al riesgo de asma o enfermedades relacionadas.<sup>6,29,30</sup> Como su nombre lo indica, la asociación que intenta demostrar es a nivel genómico, por lo que se analizan simultáneamente miles de *loci* utilizando métodos “ómicos” de secuenciación masiva (genómicos, epigenómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos, microbiómicos o exposómicos).<sup>31</sup> En sus inicios, estos estudios se basaron en análisis de segregación de marcadores genéticos para determinar el patrón de herencia de un trastorno, observando cómo se distribuyen estos dentro de las familias y estimando la probabilidad de que los individuos de una población pertenezcan a un determinado genotipo, brindando también información sobre el número de genes involucrados y su localización a través de mapas de análisis de ligamiento genético.<sup>11</sup>

La evidencia de ligamiento para una región cromosómica, *locus* o marcador se reporta como cociente de probabilidad o *LOD score* (log de los *odds* a favor del ligamiento), considerándose como ligado a un gen o región cromosómica, cuando el *LOD score* obtenido es > 3 (momios de más de 1000 a 1 a favor del ligamiento), o preferentemente >3.4.<sup>32</sup> El fundamento de los GWAS consiste en tomar ventaja del desequilibrio de ligamiento, en el cual, si dos *loci* se encuentran asociados, se segregarán juntos a la siguiente generación, contrario a lo que dicta la segunda ley de Mendel sobre la distribución independiente.

Se trata de identificar marcadores y variantes genéticas causales asociadas, a los cuales se les conoce como *loci* de rasgos cuantitativos (QTL, *quantitative trait loci*).<sup>32,33</sup> Los

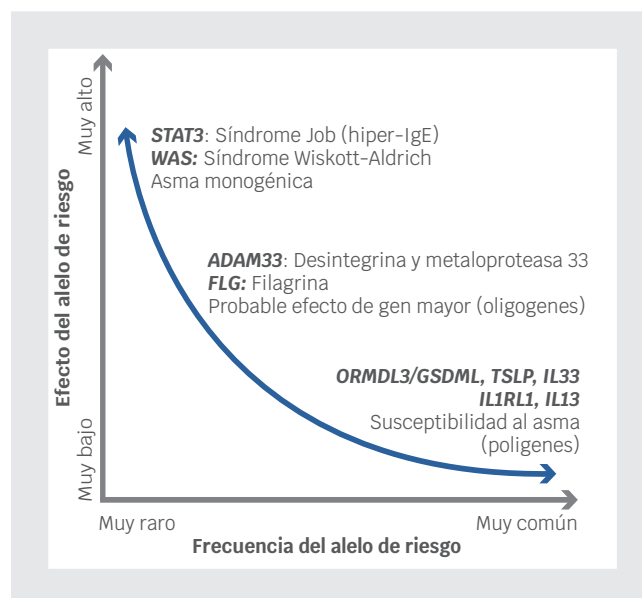


Figura 2. Influencias genéticas en el asma: a) Enfermedades monogénicas cuyo fenotipo alérgico se atribuye a un solo gen (v. gr. *STAT3* o *WAS*). b) Fenotipos alérgicos producidos por un efecto intermedio o de gen mayor, con baja frecuencia poblacional (v. gr. *ADRB2*). b) Fenotipos alérgicos producidos por alelos de baja penetrancia, pero relativamente comunes en la población (v. gr. *IL1RL1*, *IL13*). Modificado de Ober y Yao.<sup>2</sup>

GWAS son una técnica desarrollada en 2004, por lo que en casi 20 años han logrado identificar cientos de genes causales de enfermedades mendelianas. Pero, ¿cuál es su aporte en enfermedades multifactoriales? El gran problema con las enfermedades de HMF es precisamente la dificultad para identificar los *loci* de predisposición y validarlos estadísticamente.

Se han diseñado diferentes maneras de abordar este problema, siendo una muy común, la utilización de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) de genes que participan en alguna vía de señalización dentro de la fisiología o fisiopatología del asma; sin embargo, se ven limitados por el número de variantes genéticas que se

pueden estudiar a la vez, así como el sesgo de estudiar selectivamente un par de genes. Aquí es donde reside el gran poder de los GWAS, pues se analizan simultáneamente miles de SNP sin sesgo de selección, o bien, se pueden centrar en unos cientos ya conocidos.<sup>34</sup> En el Cuadro 4 se mencionan algunos de los hallazgos representativos de los casi 100 estudios realizados sobre asma registrados en el GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). En la columna de los SNP se observa el marcador estudiado, que usualmente son polimorfismos sin asociación directa, pero que han mostrado significancia *genome-wide* ( $P_{\text{GWAS}} < 5.0E-8$ ) en los análisis iniciales, según muestran sus *odds ratios* reportados,<sup>35,36,37,38,39,40</sup> entre

**Cuadro 3.** Genes en OMIM que identifican variantes genéticas causalmente relacionados con el desarrollo de asma y enfermedades relacionadas

Gen	Locus	Entrada OMIM	Efecto en el asma
Histamina N-metiltransferasa (HNMT)	2q22.1	600807	SA
Mucina salival ( <i>MUC7</i> )	4q13.3	600807	PA
Interleucina 13 ( <i>IL13</i> )	5q31.1	600807	SA, SR
Secretoglobina, familia 3A, miembro 2 ( <i>SCGB3A2</i> )	5q32	600807	SA
Agonista adrenoreceptor beta-2 ( <i>ADRB2</i> )	5q32	600807	SA
Antígeno de histocompatibilidad HLA-G, clase I ( <i>HLA-G</i> )	6p22.1	600807	SA
Factor de necrosis tumoral ( <i>TNF</i> )	6p21.33	600807	SA
Fosfolipasa A2, grupo VII ( <i>PLA2G7</i> )	6p12.3	600807	SA
Aracidonato 5-lipoxigenasa ( <i>ALOX5</i> )	10q11.21	600807	SA
Citocina quimioatrayente, ligando 11 ( <i>CCL11</i> )	17q12	600807	SA
Receptor 2 de prostaglandina E, subtipo EP2 ( <i>PTGER2</i> )	14q22.1	208550	SAA
Factor de transcripción t-box 21 ( <i>TBX21</i> )	17q21.32	208550	SAA
Factor de transcripción t-box 21 ( <i>TBX21</i> )	17q21.32	208550	SAA
Receptor de prostaglandina D2 ( <i>PTGDR</i> )	14q22.1	607277	SA
Receptor 1 del neuropéptido S ( <i>NPSR1</i> )	7p14.3	608584	SA
Receptor interleucina 1 asociado con quinasa 3 ( <i>IRAK3</i> )	12q14.3	611064	SA
Proteína 1 similar a la quitinasa 3 ( <i>CHI3L1</i> )	1q32.1	611960	SA
Proteína tipo dedo de zinc PHD 11 ( <i>PHF11</i> )	13q14.2	147050	SA
Fosfolipasa A2, grupo VII ( <i>PLA2G7</i> )	6p12.3	147050	SA
Dominios de membrana 4, subfamilia A, miembro 2 ( <i>MS4A2</i> )	11q12.1	147050	SA
Receptor de interleucina 4 ( <i>IL4R</i> )	16p12.1	147050	SA
Receptor de interleucina 21 ( <i>IL21R</i> )	16p12.1	147050	SA
Filagrina ( <i>FLG</i> )	1q21.3	605803	SA
Interleucina 13 ( <i>IL13</i> )	5q31.1	607154	SR
Dedicador de citoquinesis ( <i>DOCK8</i> )	9p24.3	243700	SA

OMIM = On-line Mendelian Inheritance in Man (<https://omim.org/>), SA = susceptibilidad para asma, PA = protección para asma, SR = susceptibilidad para rinitis, SAA = asma exacerbada por aspirina.

paréntesis, están anotados el gen o genes cercanos al SNP estudiado, o el gen cercano que más probablemente pueda ser responsable del rasgo estudiado. En el caso de asma, se observa que en diferentes estudios se encuentran genes relacionados con HLA, lo cual es esperado. Hasta aquí lo que se hace es tratar de identificar posibles genes de predisposición en asma, pero para ir más allá y comprobar esta hipótesis, se debe estudiar el gen candidato. Entre los genes más representativos en asma identificados por GWAS están el de la citocina IL-33 (*IL33*) y su receptor ST2 (*IL1RL1*).<sup>30,35,36,41</sup> Los GWAS han sido de vital importancia para la identificación de genes candidatos en asma, creando grandes bases de datos en diversas etnias. Se espera que, con esta información, se realicen futuros trabajos que mejoren nuestro entendimiento sobre esta enfermedad.<sup>34,42</sup>

### Epigenómica y otros estudios ómicos en asma

Los estudios ómicos están brindando evidencia molecular útil para refinar los endotipos existentes (Cuadro 1) y definir nuevos, ampliando nuestro entendimiento sobre las complejas interacciones genes-ambiente en el asma.<sup>23</sup> Por ejemplo, los *arrays* de expresión en material de esputo pueden distinguir entre asma eosinofílica, no eosinofílica, paucigranulocítica y neutrofílica, tomando como base al patrón de transcripción de genes como *CLC*, *DNASE1L3*, *IL1B*, *ALPL* y *CXCR2*.<sup>5,23</sup> Además, en pacientes asmáticos con endotipo Th2 altos, se ha observado una mayor expresión de los genes *CLCA1*, *SERPINB2* y *POSTN*, que correlacionan con una menor carga bacteriana bronquial, evidenciando que la composición del microbioma se relaciona con el fenotipo inflamatorio.<sup>23,43</sup>

**Cuadro 4.** Asociaciones significativas en estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) en asma

Autor	Población	Variante SNP (gen)	RM (IC 95 %)
Moffat et al. (2010) <sup>35</sup>	Caucásica	rs9273349 ( <i>HLA-DQ</i> )	1.14 (1.08-1.22)
		rs1342326 ( <i>IL33</i> )	1.27 (1.17-1.38)
Bønnelykke et al. (2014) <sup>36</sup>	Danesa	rs6967330 ( <i>CDHR3</i> )	1.45 (1.28-1.66)
		rs2305480 ( <i>GSDMB</i> )	2.28 (2.04-2.55)
		rs928413 ( <i>IL33</i> )	1.5 (1.34-1.67)
		rs6871536 ( <i>RAD50</i> )	1.44 (1.28-1.62)
Johansson et al. (2019) <sup>37</sup>	Reino Unido	rs11466773 ( <i>ADAM19</i> )	1.09 (1.06-1.13)
		rs2614266 ( <i>AH11</i> )	1.05 (1.03-1.06)
		rs9316059 ( <i>LINCO0284</i> )	1.06 (1.04-1.08)
Deménais et al. (2018) <sup>30</sup>	Multiétnico	rs7705042 ( <i>NDFIP1, GNDPA1, SPRY4</i> )	1.08 (1.05-1.11)
		rs1233578 ( <i>GPX5, TRIM27</i> )	1.11 (1.07-1.15)
		rs167769 ( <i>STAT6, NAB2, LRP1</i> )	1.08 (1.05-1.11)
		rs17637472 ( <i>ZNF652, PHB</i> )	1.08 (1.05-1.11)
		rs2855812 ( <i>MICB, HCP5, MCCD1</i> )	1.10 (1.06-1.13)
		rs1420101 ( <i>IL1RL1, IL1RL2, IL18R1</i> )	1.12 (1.10-1.15)
		rs10455025 ( <i>SLC25A46, TSLP</i> )	1.15 (1.12-1.18)
		rs9272346 ( <i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i> )	1.16 (1.13-1.19)
		rs7927894 ( <i>EMSY, LRRC32</i> )	1.10 (1.07-1.13)
		rs2033784 ( <i>SMAD3, SMAD6, AAGAB</i> )	1.11 (1.08-1.14)
An et al. (2021) <sup>29</sup>	Corea	rs9273508 ( <i>HLA-DQB1</i> )	1.32 (1.20-1.45)
		rs9271469 ( <i>HLA-DRB1</i> )	1.33 (1.20-1.48)
		rs2961757 ( <i>NMUR2, LINCO1470</i> )	1.28 (1.16-1.40)
		rs9272226 ( <i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i> )	1.27 (1.16-1.40)
		rs1444789 ( <i>LOC105755953, LOC101928272</i> )	1.27 (1.15-1.40)
		rs142914081 ( <i>HEATR5A</i> )	1.51 (1.27-1.78)
Kim et al. (2021) <sup>38</sup>	Corea	rs57669363 ( <i>LRRC37A5P</i> )	1.23 (1.13-1.34)
		rs10117785 ( <i>TNFSF15</i> )	1.78 (1.44-2.21)
Akenroye et al. (2021) <sup>39</sup>	Perú	rs9272518 ( <i>HLA-DQA1</i> )	1.04 (SD)
		rs34164618 ( <i>ZNF579</i> )	1.07 (SD)
		rs3803890 ( <i>FIZ1</i> )	1.10 (SD)
		rs4410198 ( <i>ZNF865</i> )	1.08 (SD)

RM = razón de momios, IC 95 % = intervalos de confianza de 95 %, SD = sin datos.

Interesantemente, los análisis de conglomerados basados en datos metabolómicos de pruebas de aliento exhalado correlacionan con los porcentajes de eosinófilos y neutrófilos en sangre periférica y en la necesidad de requerir terapia con corticosteroides orales. Por último, los estudios proteómicos en pacientes con endotipo Th2 altos han identificado que los proteotipos más atópicos se caracterizan por presentar niveles moderados de eosinofilia, IL-13 y periostina, así como niveles altos de IgE total.<sup>23,44</sup> Los factores ómicos anteriormente señalados requieren interactuar con complejas variables epigenéticas para definir el fenotipo asmático (Figura 3).

Otra importante participación en asma proviene de la epigenética, que estudia los cambios en la expresión de los genes que no alteran la secuencia de ADN y que son producidos a través de mecanismos reversibles que incluyen la metilación del ADN, modificación de histonas y los ARN no codificantes.<sup>45</sup> La metilación del ADN y la modificación de histonas son ambas mutables y dinámicas, ya que responden a factores del ambiente, la enfermedad y el envejecimiento, induciendo cambios que pueden persistir a lo largo de la vida de una célula e, incluso, heredarse transgeneracionalmente, o alterarse prenatalmente o posnatalmente, influyendo en la expresión génica a lo largo de la vida.<sup>5 c</sup>

Modelos experimentales en ratones han demostrado que la exposición *in utero* a dietas con alto contenido de grupos donadores de metilo producen un incremento en la inflamación de la vía aérea por aumento de eosinófilos, IL-4 e IL-13, así como incremento de la IgE sérica, induciendo un cambio

a fenotipo Th2 elevado en los linfocitos y la hipermetilación del gen *Runx3*.<sup>5,46</sup>

Las nuevas técnicas de NGS también están permitiendo conocer mejor nuestro metiloma, definido por las marcas epigenéticas que establecen la metilación del ADN a lo largo del genoma y estudiado actualmente, por potentes herramientas que permiten estudiar una cantidad relativamente grande de sitios potenciales de metilación del ADN, como los estudios de asociación del epigenoma completo de gran escala (EWAS, por sus siglas en inglés). En una revisión reciente de diferentes análisis EWAS que mostraron replicación en más de un estudio y que incluyó la revisión de 2126 pacientes con asma y 6524 controles, se identificaron asociaciones con múltiples sitios CpG en diversos genes como *LMAN2*, *STX3*, *LPIN1*, *DICER1*, *ZFPMI*, *IL5RA*, *CLNS1A*, *miR548*, *GPATCH2*, *LOC100129858*, *AK091866*, *SUB1*, *WDR20* y *ORMDL3*, proponiendo que dichos genes inducen cambios en la metilación del ADN en regiones CpG y sitios diferencialmente metilados, correlacionando con alteraciones fisiopatológicas en asma, como la activación de Th2, el conteo de eosinófilos y los niveles de IgE. Se ha observado, incluso, que algunos de estos cambios están presentes ya en un recién nacido, lo que podría ser de utilidad para predecir el riesgo futuro de asma.<sup>43</sup>

Por lo anterior, la epigenética parece ser el puente que media los efectos del ambiente sobre la homeostasis celular y contribuye al desarrollo de asma (Figura 3), como lo demuestra el estudio del nivel de metilación basal del gen *SLFN12* y que predice una mayor severidad de la reacción

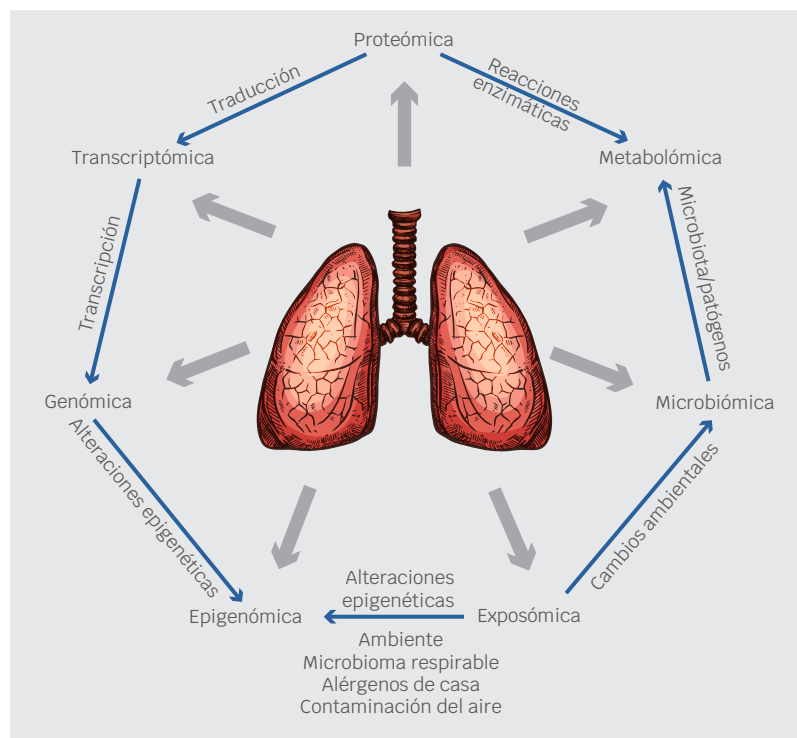


Figura 3. Investigación actual en asma desde los diversos puntos de vista ómicos. Modificado de Abdel-Aziz et al.<sup>31</sup>



alérgica cuando los pacientes con rinitis alérgica se exponen al polvo del pasto.<sup>43,47</sup> En células del epitelio nasal y bronquial de niños asmáticos se ha demostrado que la exposición a contaminación por humo de automotores (principalmente diésel), induce pérdida de metilación en los sitios CpG del promotor del gen *TET1*, promoviendo su sobreexpresión, lo que puede resultar en una activación transcripcional de otros genes como el *VEGFA*, fuertemente asociado con la función pulmonar, implicando a *TET1* en la patogenia y severidad del asma en respuesta a un factor ambiental.<sup>43,48</sup>

Los cambios epigenéticos también impactan en la respuesta a los diferentes tratamientos para el asma, por ejemplo, la respuesta disminuida a glucocorticoides se ha relacionado con niveles reducidos de la enzima histona desacetilasa 2, ya que desacetila el sitio de unión del receptor de glucocorticoides, empeorando en presencia de tabaquismo pasivo.<sup>43,49</sup> Estas marcas de metilación en el asma se han asociado

con la inflamación alérgica de la vía aérea y con células inmunes, ya que los análisis de tejido pulmonar fetal, placentario y del cordón umbilical indican que el humo del cigarro o su exposición prenatal muestran que hay diferencias generalizadas en la metilación del ADN.<sup>50</sup> Los estudios futuros sobre estas trayectorias epigenéticas permitirán identificar si existe un mecanismo unificador entre el metiloma fetal con el metiloma de la madre y sus exposiciones (humo del cigarro, microbioma, otras), sobre el riesgo de desarrollar asma o enfermedades alérgicas en etapas posteriores de la vida, es decir, la demostración de una herencia transgeneracional.

A manera de conclusión: aunque los métodos ómicos y de NGS han contribuido innegablemente a mejorar nuestro entendimiento sobre el asma, todavía están en vías de ser de grado clínico. Futuros avances permitirán incorporarlos rutinariamente al diagnóstico y manejo, permitiendo una adecuada individualización con base en el perfil genético de cada paciente.

## Referencias

- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2021;2102730. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.001
- Ober C, Yao T-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*. 2011;242(1):10-30. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x.
- Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
- Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):14-23. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.011
- Duarte CW, Vaughan LK, Beasley TM, Tiwari HK. Multifactorial inheritance and complex diseases. En: Rimoin D, Pyeritz R, Korf B (editores). *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. 6a. edición. EE. UU.: Academic Press; 2013.
- Hill WG, Mackay TFC. Falconer and introduction to quantitative genetics. *Genetics*. 2004;167(4):1529-1536. DOI: 10.1093/genetics/167.4.1529
- Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J*. 2015;2:10.3402/ecrj.v2.24643. DOI: 10.3402/ecrj.v2.24643
- Liu T, Valdez R, Yoon PW, Crocker D, Moonesinghe R. The association between family history of asthma and the prevalence of asthma among US adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Genet Med*. 2009;11(5):323-328. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31819d3015
- Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24(2):160-169. DOI: 10.1016/s0749-3797(02)00589-5
- Sandford A, Weir T, Paré P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1749-1765. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665031
- Pin I, Siroux V, Cans C, Kauffmann F, Maccario J, Pison C, et al. Familial resemblance of asthma severity in the EGEA\* study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:185-189. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.2012019
- Hakonarson H, March ME, Sleiman PMA. Genetic underpinnings of asthma and related traits. En: Rimoin D, Pyeritz R, Korf B, editores. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. 6a edición. EE. UU.: Academic Press; 2013.
- Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol*. 1971;26(4):249-285. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1971.tb01300.x
- Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1351-1358. DOI: 10.1164/ajrccm/142.6\_Pt\_1.1351
- Fagnani C, Annesi-Maesano I, Bresciniani S, D'Ippolito C, Medda E, Nisticò L, et al. Heritability and shared genetic effects of asthma and hay fever: an Italian study of young twins. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(2):121-131. DOI: 10.1375/twin.11.2.121
- Koepfen-Schomerus G, Stevenson J, Plomin R. Genes and environment in asthma: a study of 4 year old twins. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):398-400. DOI: 10.1136/adc.85.5.398
- Laitinen T, Räsänen M, Kaprio J, et al. Importance of genetic factors in adolescent asthma: a population-based twin-family study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1073-1078. DOI: 10.1164/ajrccm.157.4.9704041
- Nieminen MM, Kaprio J, Koskenvuo M. A population-based study of bronchial asthma in adult twin pairs. *Chest*. 1991;100(1):70-75. DOI: 10.1378/chest.100.1.70
- Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J*. 1999;13:8-14. DOI: 10.1183/09031936.99.13100899
- Lubs ML. Empiric risks for genetic counseling in families with allergy. *J Pediatr*. 1972;80(1):26-31. DOI: 10.1016/s0022-3476(72)80448-7
- Harris JR, Magnus P, Samuelson SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment on asthma. A retrospective study of

- Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):43-49. DOI: 10.1164/ajrccm.156.1.9609094
23. Tyler SR, Bunyavanich S. Leveraging -omics for asthma endotyping. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:13-23. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.015
  24. Cookson WOC. Asthma genetics. *Chest.* 2002;121(3):7S-13S. DOI: 10.1378/chest.121.3\_suppl.7s-a
  25. Palmer LJ, Burton PR, James AL, Musk AW, Cookson WO. Familial aggregation and heritability of asthma-associated quantitative traits in a population-based sample of nuclear families. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(11):853-860. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200551
  26. Sleimana PMA, Hakonarson H. Recent advances in the genetics and genomics of asthma and related traits. *Current Opin. Pediatr.* 2010;22(3):307-312. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328339553d
  27. García-Marcos L. Genes, medio ambiente y asma. *An Pediatr Monogr.* 2004;2(S1):9-29. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-genes-medio-ambiente-asma-articulo-13060319>
  28. Cookson W, Moffatt M. Making sense of asthma genes. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1794-1796. DOI: 10.1056/NEJMe048232
  29. An J, Do AR, Kang HY, Kim WJ, Lee S, Lee JH, et al. Genome-wide association study of Korean asthmatics: a comparison with UK asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(4):609-622. DOI: 10.4168/aaair.2021.13.4.609
  30. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, Ang W, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 2018;50(1):42-53. DOI: 10.1038/s41588-017-0014-7
  31. Abdel-Aziz MI, Neerincx AH, Vijverberg SJ, Kraneveld A, Maitland-van der Zee AH. Omics for the future in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):111-126. DOI: 10.1007/s00281-019-00776-x
  32. Hayes B. Overview of statistical methods for genome-wide association studies (GWAS). *Methods Mol Biol.* 2013;1019:149-169. DOI: 10.1007/978-1-62703-447-0\_6
  33. Uitterlinden AG. An introduction to genome-wide association studies: GWAS for dummies. *Semin Reprod Med.* 2016;34(4):196-204. DOI: 10.1055/s-0036-1585406
  34. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and epigenetics in asthma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2412. DOI: 10.3390/ijms22052412
  35. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1211-1221. DOI: 10.1056/NEJMoa0906312
  36. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, Kreiner-Møller E, Mercader JM, Belgrave D, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet.* 2014;46(1):51-55. DOI: 10.1038/ng.2830
  37. Johansson Å, Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. *Hum Mol Genet.* 2019;28(23):4022-4041. DOI: 10.1093/hmg/ddz175
  38. Kim KW, Kim DY, Yoon D, Kim K-K, Jang H, Schoettler N, et al. Genome-wide association study identifies TNFSF15 associated with childhood asthma. *Allergy.* 2022;77(1):218-229. DOI: 10.1111/all.14952.
  39. Akenroye AT, Brunetti T, Romero K, Daya M, Kanchan K, Shankar G, et al. Genome-wide association study of asthma, total IgE, and lung function in a cohort of Peruvian children. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1493-1504. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.035
  40. Valette K, Li Z, Bon-Baret V, Chignon A, Bérubé J-C, Eslami A, et al. Prioritization of candidate causal genes for asthma in susceptibility loci derived from UK Biobank. *Commun Biol.* 2021;4(1):700. DOI: 10.1038/s42003-021-02227-6
  41. Aneas I, Decker DC, Howard CL, Sobreira DR, Sakabe NJ, Blaine KM, et al. Asthma-associated genetic variants induce IL33 differential expression through an enhancer-blocking regulatory region. *Nat Commun.* 2021;12:6115. DOI: 10.1038/s41467-021-26347-z
  42. Li Y, Chen W, Tian S, Xia S, Yang B. Evaluating the causal association between educational attainment and asthma using a mendelian randomization design. *Front Genet.* 2021;12:716364. DOI: 10.3389/fgene.2021.716364
  43. Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):43-60. DOI: 10.1007/s00281-019-00777-w
  44. Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr Res.* 2021;90(1):45-51. DOI: 10.1038/s41390-020-01231-6
  45. DeVries A, Vercelli D. Epigenetic mechanisms in asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(Suppl 1):S48-S50. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-420MG
  46. Lee GR, Kim ST, Spilianakis CG, Fields PE, Flavell RA, et al. T helper cell differentiation: regulation by cis elements and epigenetics. *Immunity.* 2006;24(4):369-379. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.03.007
  47. North ML, Jones MJ, MacIsaac JL, Morin AM, Steacy LM, Gregor A, et al. Blood and nasal epigenetics correlate with allergic rhinitis symptom development in the environmental exposure unit. *Allergy.* 2018;73(1):196-205. DOI: 10.1111/all.13263
  48. Somnineni HK, Zhang X, Biagini-Myers JM, Ulm A, Jurcak N, Ryan PH, et al. Ten-eleven translocation 1 (TET1) methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):797-805. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.021
  49. Kobayashi Y, Bossley C, Gupta A, Akashi K, Tsartsali L, Mercado N, et al. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest.* 2014;145(2):305-312. DOI: 10.1378/chest.13-0835
  50. Gómez JL. Epigenetics in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(12):56. DOI: 10.1007/s11882-019-0886-y

## ORCID

Jorge Corona-Rivera, 0000-0002-4626-148X; Christian Peña-Padilla, 0000-0003-2263-8307; Guadalupe Elena Morales-Domínguez, 0000-0003-3308-5672; Yaneris Maibeth Romero-Bolaño, 0000-0002-7771-7726