

## Genética da asma

**Autor**  
Kathleen C Barnes, PhD

**Editores de Seção**  
Peter J Barnes, DM, DSC,  
FRCP, FRS  
Benjamin A Raby, MD,  
MPH

**Editor-Adjunto**  
Helen Hollingsworth, MD

Todos os temas são atualizados conforme novas evidências torna-se disponível e nosso [processo de revisão](#) esteja completa.

**Revisão da literatura atual através de:** maio de 2015. | **Este tópico última atualização:** 14 de junho de 2013.

**INTRODUÇÃO** - A asma é uma condição que provavelmente resulta de interações complexas entre múltiplas influências genéticas e ambientais. Os estudos de gêmeos e de famílias de indivíduos asmáticos têm mostrado que a asma ocorre em um padrão consistente com factores hereditários [ 1-3 ]. Há, evidentemente, os componentes do fenótipo da asma, que aparecem fortemente hereditárias, embora estes componentes herdados não seguir o padrão mendeliano simples que é visto em distúrbios monogénicas como a fibrose cística, e os genes específicos responsáveis por estes componentes herdados ainda não foram identificados. (Veja "[Princípios básicos de doença genética](#)".)

A genética da asma serão revistos aqui; epidemiologia e fatores de risco são discutidos separadamente. (Veja "[Epidemiologia da asma](#)" e "[Fatores de risco para a asma](#)".)

**QUESTÕES EM ESTUDAR genética da asma** - Dados em seres humanos e animais atualmente sugerem que a síndrome da asma é provavelmente transmitida por vários genes. Além disso, diferentes genes em indivíduos diferentes podem levar ao mesmo fenótipo (heterogeneidade de locus), e múltiplos genes que actuem no mesmo indivíduo (herança oligogénica ou poligénica) pode culminar na expressão do fenótipo da asma [ 4 ].

Alguns genes podem influenciar o desenvolvimento de asma, enquanto outros modificar a gravidade da asma ou a resposta a fatores genéticos e influências ambientais fornecer outra camada de complexidade.

Exploração dos genética da asma também tem sido dificultada pelo facto de que não existe um teste de diagnóstico "padrão" aplicado de forma inconsistente. Para contornar estes problemas, os investigadores têm estudado a distribuição de caracterí responsividade e medidas de atopia (por exemplo, os níveis de IgE total no soro, reactividade brônquica teste de pele), para asma [ 5, 6 ]. (Veja "[Diagnóstico de asma em adolescentes e adultos](#)".)



Texto original

Some genes may influence the development of asthma modify asthma severity or the patient's response to the

Sugira uma tradução melhor

**Técnicas Genéticas** - Três estratégias principais estão sendo empregados para identificar os fatores genéticos que predisõem ao desenvolvimento da asma:

- A análise de ligação em famílias com asma
- Caso-controle ou estudos de associação de base familiar
- Modelos animais de traços de asma

**A análise de ligação** - Análise de ligação inclui uma variedade de abordagens estatísticas concebidas para determinar se uma região particular do genoma cosegregates durante a meiose com um gene da doença postulado [ 7 ]. Uma abordagem de ligação do genoma podem ser utilizados para o rastreio e seguido por clonagem posicional, no qual o mapeamento fino é realizada utilizando marcadores adicionais e em torno de um local de interesse. (Veja "[Visão Geral de herança mendeliana](#)".)

Para a asma e características relacionadas com a asma, mais do que vinte estudos de ligação foram realizados, e pelo menos 10 regiões foram identificados como contendo os genes candidatos potencialmente relacionados com a asma. Além disso, seis novos genes foram identificados utilizando clonagem posicional, três dos quais podem exercer os seus efeitos dentro da mucosa e estão associados com o epitélio brônquico. Outros podem afetar a arquitetura ou a função pulmonar, ou interagir com citocinas inflamatórias.

Infelizmente, a identificação bem sucedida de genes candidatos a partir de estudos de ligação é limitada e ligação dos loci implicados com outras características da asma não é sempre possível. [ 8, 9 ].

**Dipeptidil-peptidase X** - dipeptidil-peptidase X, ou DPP10, está localizado no cromossoma 2q14 no cluster gene interleucina 1 (IL-1), onde quatro estudos de ligação do genoma anteriores e dois estudos de murino relataram evidência de ligação. Um estudo realizado no Reino Unido sequenciado a região circundante deste local e construído um mapa abrangente, de alta densidade, de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) de equilíbrio de ligação (LD) [ 1 ]. Associações significativas entre SNPs em DPP10 e asma foram identificados em dois grandes painéis de famílias selecionadas para a asma (Inglês e Alemão).

**ADAM33** - Um estudo de ligação do genoma em um grande grupo de famílias inglesas encontrada evidência de ligação ao cromossoma 20p13 [ 2 ]. Um gene que codifica 'A desintegrina e metalopeptidase domínio 33', ou ADAM33, foi identificado como sendo associado significativamente com asma seguinte clonagem posicional e genotipagem de 135 polimorfismos em 23 genes. ADAM33 faz parte de uma família de proteínas que são metaloproteases ancoradas às membranas, com diversas funções, incluindo a disseminação de proteínas de superfície celular, tais como as citocinas e receptores de citocinas. ADAM33 immunostaining foi significativamente maior nos pulmões de pacientes com asma grave, em comparação com aqueles com asma leve ou não [ 10 ].

**GPRA** - A digitalização de ligação do genoma publicado na asma sugeriu cromossoma 7p; este achado foi replicado em famílias finlandesas e canadenses e, em seguida, confirmada em famílias australianas Oeste [ 11-13 ]. Clonagem posicional nesta região identificou um G receptor acoplado à proteína órfã chamada GPRA (receptor acoplado à proteína G para a susceptibilidade a asma), que foi significativamente associada à asma em 103 trios caso-pai da Finlândia e replicado a associação em famílias canadenses [ 3 ].

**Protocaderin 1** - Ambos asma e hiper-responsividade brônquica tem sido associada ao cromossoma 5q31-q33. A análise de ligação e estudos de mapeamento fino do cromossoma que identificaram o gene Protocaderin1 (PCDH1), que codifica uma molécula de adesão expressas em macrófagos alveolares e células epiteliais das vias respiratórias, como a área de interesse [ 14 ]. Em sete das oito populações estudadas, as variantes da sequência do gene PCDH1 foram associados com o aumento da hiper-responsividade brônquica.

**Os estudos de associação** - Os estudos de associação determinar a relação entre certas características da doença e a presença de formas específicas (referidos como alelos) de um determinado marcador de ADN [ 4 ]. Milhões de polimorfismos (ou seja, substituições, deleções, inserções) foram identificados nas cerca de 20.000 a 25.000 genes entre os 3 mil milhões de pares de bases químicas que compõem o DNA humano [ 15 ]. Estudos de associação alélica pode ser realizada por genotipagem destes polimorfismos em indivíduos não aparentados (casos contra controlos) ou em famílias de indivíduos afectados (em que os alelos transmitidos não são comparados com os alelos transmitidos). Estudos de associação alélica forneceram a evidência adicional apoiando o papel de várias regiões de genes candidatos na asma.

O Genetic Association Database (GAD), um arquivo público de estudos de associação genética baseadas em genes publicados disponíveis on-line, contém dados de mais de 500 estudos de associação genética publicados sobre a asma [ 6 ]. Avaliações de estudos de associação asma identificaram 25 genes que têm sido associados à asma ou um fenótipo associado, e foram replicados em seis ou mais populações, com um 54 genes adicionais associados em 2-5 populações [ 7, 16 ]. Muitos dos marcadores de ADN que foram utilizadas em estudos de ligação e de associação, são de significado funcional incerta, embora com variações genéticas conhecidas na efeitos bioquímicos in vitro foram também examinados. Alguns dos genes mais altamente replicados (e em alguns casos, as variantes funcionais) são os seguintes:

**Filagrina** - Os dois perda de função mutações nulas R501X e 2282del4 no gene barreira epitelial, filagrina (FLG), representam os fatores de risco genéticos mais replicados para a dermatite atópica (DA). Os estudos de associação sugerem que filagrina também podem estar relacionadas com a asma [ 17 ]; no entanto, as associações de distinção de FLG variantes de susceptibilidade asma com a AD ou gravidade de doenças associadas com a DA tem sido um desafio e continua por resolver [ 18 ].

**ORMDL3** - ORMDL3, que codifica uma proteína transmembranar ligada para o retículo endoplasmático, encontra-se em um grupo de genes no cromossoma 17q (ZBP2 / GSDMB / ORMDL3). O estudo ampla associação primeiro genoma asma (GWAS) mostrou uma associação entre reprodutível início na infância asma e marcadores neste local (p <10 [-12]) entre populações europeias [ 19 ]. Esta associação tem sido amplamente replicado em várias amostras ascendência europeias [ 20-27 ], bem como os asiáticos [ 27-29 ] e hispânicos [ 20, 30 ].

**Gene do receptor adrenérgico beta-2** - O gene que codifica o receptor adrenérgico beta-2 (ADRB2) situa-se no cromossoma 5q31 [ 31 ]. A proteína é um membro da grande família de acoplado a proteína G, os receptores de sete domínios transmembranares que atravessam. Ela é expressa em uma variedade de tipos de células no pulmão, incluindo o músculo liso brônquico e nas células epiteliais, endotélio vascular, e as células inflamatórias, tais como mastócitos, eosinófilos e linfócitos.

As variações genéticas no gene do receptor adrenérgico beta-2 está associado com o diferencial na hiper-responsividade das vias aéreas in vivo e in vitro em resposta a estimulação agonista beta [ 32-34 ]. Como exemplos, os indivíduos que são homozigóticos para a forma Gly16 do gene do receptor adrenérgico beta-2 atenua as respostas

taquifilaxia e mais rápidos para medicamentos broncodilatadores adrenérgicos do que aqueles com o tipo selvagem, Arg16 forma homozigótica do gene [ 35,36 ].

O significado clínico de beta-2 polimorfismos do receptor adrenérgico identificados permanece obscuro. Há evidência de disfunção do receptor beta-2 adrenérgico na asma nocturna, e formas polimórficas do receptor de IgE está relacionado com a variabilidade; no entanto, os polimorfismos que **não** aumentam o risco de desenvolver asma [ 35,37-39 ]. Um estudo mais aprofundado pode esclarecer o papel preciso da disfunção receptor beta na gênese e evolução da asma. Actualmente, os polimorfismos do receptor beta-2 adrenérgico não pode explicar a presença ou ausência de asma clínica, nem estes polimorfismos podem ser utilizados como indicadores de confiança da resposta clínica ao beta-2 agonistas terapia no tratamento da asma. (Veja "[disfunção receptor adrenérgico beta-2 e polimorfismo na asma](#)".)

**Gene do receptor de Interleucina-4** - Um estudo de caso-controlo relatada uma associação entre uma variante polimórfica na interleucina-4 (IL-4) do receptor e atopia (-589C / T), o qual foi definido como um nível elevado de IgE total ou específica [ 40 ]. Em estudos in vitro demonstraram que as células mononucleares de sangue periférico a partir de indivíduos heterozigóticos para o alelo mutante tinha uma elevação de duas vezes na expressão de CD23 (o receptor de IgE de baixa afinidade) em resposta a IL-4, enquanto que os indivíduos homozigóticos para o alelo mutante tinha um elevação de três vezes na expressão de CD23 em resposta a IL-4. Estes resultados têm sido amplamente replicado em outras populações e em estudos de associação de base familiar (que não são suscetíveis a associações positivas falsas com base estratificação populacional), tanto para asma e para fenótipos associados, tais como soro IgE total elevado e volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) [ 9,41-47 ]. (Veja "[Patogênese da asma](#)". [secção 'linfócitos Th2'](#).)

**Outros** - Vários do antigénio de leucócito humano L (HLA) genes e o gene que codifica o receptor de IgE de alta afinidade (FCepsilonR1B) identificados por meio da clonagem posicional têm sido associados com a asma [ 7 ]. No entanto, outros estudos não conseguiram replicar essas associações, levantando dúvidas quanto à sua generalização para a população em grande utilidade ou eventual para aplicações de diagnóstico ou prognóstico [ 7,16 ].

Um polimorfismo funcional na região promotora do gene de CD14, que codifica o receptor para o lipopolissacárido e desempenha um papel na imunidade inata, podem influenciar o risco de atopia e gravidade da asma [ 4,8,48-56 ].

**Estudos de associação do genoma (GWAS)** - Uma das principais limitações na abordagem do gene candidato é que a seleção dos candidatos é muitas vezes baseadas em conhecimento limitado, e cada variante potencialmente causal em cada gene candidato só pode fazer uma modesta contribuição para herdabilidade geral [ 57 ]. Os dados do HapMap Project ( [www.hapmap.org](http://www.hapmap.org) ), combinada com abordagens mais precisas para selecionar marcadores de marcação suficientemente densos para capturar a maior parte da variação comum no genoma humano, têm permitido estudos de associação do genoma (GWAS) para substituir gene candidato estudos como uma abordagem imparcial para procurar genes que controlam o risco para doenças complexas, como a asma.

Quase uma dúzia GWAS relataram associações com asma e / ou seus fenótipos associados; no entanto, estes têm sido realizados principalmente com as populações descendentes de europeus como a população descoberta, com a replicação muito limitado em grupos não-europeias [ 19,58-66 ]. Vários destes estudos encontram-se descritos abaixo.

- O primeiro asma GWAS mostraram uma associação entre a infância reprodutível início da asma e os marcadores perto do gene ORMDL3 no cromossoma 17q21 (p <10 [-12]) [ 19 ]. (Veja "[ORMDL3](#)" acima).
- A segunda GWAS sobre a asma encontraram uma associação entre uma variante promotor no chitinase 3-like 1 (CHI3L1) gene que codifica YKL-40 e asma, hiperresponsividade brônquica (HRB) e redução da função pulmonar [ 58,63 ]. A variante CHI3L1 estava mais fortemente associada com soro elevada YKL-40 níveis (p = 1,1x10 [-13]), sugerindo YKL-40 pode ser um biomarcador confiável para a asma [ 58 ].
- Utilizando a abordagem GWAS, também foi observada uma associação entre variantes funcionais no gene que codifica para a cadeia alfa do receptor de alta afinidade para IgE (FCER1A) e a característica associada, IgE total no soro [ 59 ].
- Um locus no cromossomo 1q31.3 contendo o gene DENND1B tem sido associada com a susceptibilidade à asma com base em estudos GWAS em crianças norte-americanas de ascendência europeia e replicado em crianças de ascendência Africano [ 60 ]. DENND1B é expresso em células assassinas naturais e células dendríticas e codifica uma proteína que interage com o factor de necrose tumoral alfa.
- Em um estudo GWAS de 10.365 indivíduos com diagnóstico médico de asma e 16.110 indivíduos não afetados, as associações foram observadas com loci no cromossomo 2 (implicando IL1R1 / IL18R1), cromossomo 6 (implicando HLA-DQ), cromossomo 9 (implicando interleucina 33 [IL33] ), cromossoma 15 (em Smad3), e do cromossoma 22 (na interleucina2 subunidade beta do receptor [IL2RB]) [ 26 ]. Associação com o locus no cromossomo 17q21 ORMDL3 era específica para doença de início na infância, como em outros estudos. (Veja "[ORMDL3](#)" acima.) Loci fortemente associada com o nível total de IgE não foram associadas com a asma.
- Em uma meta-análise de uma GWAS de populações etnicamente diversas norte-americanas, quatro previamente relatado susceptibilidade loci foram replicados (em 17q21 perto IL1RL1, linfopoiética estromal  $\alpha$ 1 [ TSLP ], e IL33), e um novo locus encontrada em PYHIN1 (um interferon proteína induzida), específico para indivíduos de ascendência Africano [ 67 ].
- Um GWAS australiano combinados com dados de um consórcio europeu encontrou uma associação entre o risco de asma eo receptor da interleucina (IL6R) e também um gene conhecido como leucina repeat rico contendo 32 (LRRRC32, ou GARP) para uma proteína da membrana das células reguladoras T que é uma receptor para o beta TGF [ 65 ]. Uma variante do gene IL6R (rs4129267) pareceu ser contributivo.
- A GWAS realizados em adultos japoneses com asma identificados três novos locos com a associação mais significativa no rs404860 na região complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que é perto de outro SNP associado previamente com a função pulmonar [ 64 ].

Usando uma abordagem diferente, um GWAS foi usada para avaliar se uma variante genética pode explicar a variabilidade na resposta a glucocorticóides inalados em doentes com asma [ 68 ]. Entre os indivíduos do Programa de Gestão de Infância asma, foi encontrada uma associação entre SNPs no gene para induzida por glucocorticóides transcrição 1 (GLCC1) e da resposta aos glicocorticóides inalados. O efeito clínico do SNP era pequeno: o aumento no volume expiratório forçado em um segundo nos sujeitos tratados que eram homozigóticos para o alelo mutante foi apenas cerca de um terço da observada em indivíduos tratados da mesma forma que eram homozigóticos para o alelo de tipo selvagem .

**Os modelos animais** - Certos modelos animais de asma ou naturalmente manifestar um fenótipo da asma ou podem ser manipuladas para expressar certos aspectos da asma. Os dados para a análise de ligação são obtidos através da análise da expressão fenotípica dos traços de asma em animais criados a partir de duas estirpes progenitoras que diferem substancialmente na expressão desta característica. Várias estirpes de murinos têm sido empregadas mais comumente como modelos de mamíferos de traços relacionados à asma.

Um estudo examinou a variação na capacidade de resposta das vias aéreas a infusão [de metacolina](#) entre diferentes estirpes de ratos consanguíneos [ 13 ]. A análise de ligação realizados com a descendência de cruzamentos entre uma estirpe altamente sensível e uma estirpe pouco reactivo identificadas três regiões do genoma do rato ligada à característica fenotípica de hiper-responsividade das vias respiratórias. No entanto, não há determinantes genéticos específicos foram identificados ainda com tais modelos animais.

**DIVERSIDADE ÉTNICA** - Estudos de genética da asma ainda não foram amostrados de forma adequada as diversas populações humanas que sofrem com a asma. Uma análise revelou que os estudos genéticos em populações brancas (ou seja, de ascendência europeia do norte e ocidental) representaram 60 por cento dos estudos de associação relatados 1987-2005 [ 7 ]; por outro lado, havia apenas 25 estudos (3 por cento) das populações com base em Africano e 41 estudos de populações hispânicas. Estas populações minoritárias são claramente sub-representadas, apesar do fato de que eles sofrem desproporcionalmente de morbidade e mortalidade [asma [40,69,70](#) ].

Certas variantes alélicas nos genes candidatos resposta alérgicas são mais comuns em pessoas de ascendência não-europeu. Além disso, o alelo "tipo selvagem", em vez do que a variante, confere risco de o traço em alguns casos. Como um exemplo, o alelo variante funcional T na posição -260 no gene CD14 tem sido associada com níveis mais baixos de IgE total e asma menos grave [ 4,8,48-51,54 ]. Em contraste, um polimorfismo funcional levando a falta de expressão de Duffy antigénio / receptor para quimiocinas (DARC) parece aumentar a susceptibilidade a asma e atopia em certas populações de descida Africano [ 71 ].

Replicação dos resultados GWAS em grupos não-europeus tem sido limitado, apoiando a noção de que certos genes (ou polimorfismos em genes desses) pode ser única para diferentes grupos étnicos. Por exemplo, como descrito acima, associações de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) perto do gene ORMDL3 relatado no primeiro asma GWAS têm sido amplamente replicado em várias populações etnicamente diversas. No entanto, a SNPs associado significativamente na população descoberta (europeu), e replicado por outros grupos, não foram significativamente associados à asma em várias populações afro-americanos independentes [ 20,24,72 ]. Estes estudos sugerem que os polimorfismos podem explicar, pelo menos em parte, as disparidades acentuadas observadas em risco para a asma alérgica em determinadas populações.

**Interações gene-ambiente** - As taxas de concordância para atopia entre gêmeos monozigóticos criados juntos são apenas 50 a 60 por cento, o que sugere que as diferenças na exposição a certos gatilhos ambientais podem ser responsáveis por alguns dos a disparidade de expressão da doença [ 73 ]. Num estudo de asma e rinite alérgica entre 3808 pares de gêmeos australianos, cerca de 40 por cento do risco genético para ambas as doenças era devido a factores ambientais [ 74 ]. Noutros locais, demonstrou-se que genes e do ambiente, aproximadamente, igualmente contribuir para a asma e as características associadas, tais como IgE total [ 75 ]. O aumento acentuado na prevalência da asma ao longo do século passado apoia o papel de fatores ambientais desconhecidos.

Adicionado à complexidade é a observação de que as associações com alelos em genes candidatos e interações entre esses genes pode apenas ser observado entre certas sub-populações com fundos ambientais e genéticos quase idênticos. Como exemplo, uma associação entre o CD14 (-260) C> variante T e baixa IgE total foi observado em crianças em idade escolar que vivem em urbano / suburbano Tucson, AZ; No entanto, a associação inversa foi relatado em uma comunidade agrícola [ 4.76 ]. Em outros estudos, a associação de asma com CD14 (-260) C> T foi influenciada pela exposição do animal de estimação, a dose de endotoxina no ambiente doméstico, vivo ou país [ 8.77.78 ], sugerindo que o papel invulgar que a endotoxina execuções de exposição na asma pode ser devido a uma combinação única de genes de susceptibilidade e o grau de exposição à endotoxina.

Exposição ambiental do tabaco também foi mostrado para afetar a medida em que são observadas associações significativas entre as variantes de genes candidatos e asma e atopia [ 52.77.79.80 ]. A interação do início da vida exposição ao fumo do tabaco e certas variantes genéticas que aumentam o risco de asma foi demonstrada em um estudo de 372 famílias com asma [ 22 ]. Alguns polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) na região do 17q21 aumentou o risco de asma de início precoce e esse risco foi intensificado pelo início da vida a exposição à fumaça do tabaco.

Alguns polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no fator transformador de crescimento beta (TGF-beta) gene foram associados com o aumento da capacidade de resposta das vias respiratórias e aumento das taxas de exacerbação da asma em coortes de Costa Rica e crianças brancas não-hispânicas [ 81 ]. Neste estudo, a exposição ácaro alta poeira aumentou ainda mais a probabilidade de exacerbações de asma em pacientes com alelos de dois SNPs rs2241712 e rs1800471 ( ).

**Epigenética ea herança da ASMA** - Epigenética (reações químicas que mudar partes do genoma e fora) é pensado para ser um dos mecanismos pelos quais o meio ambiente interage com o genoma para causar mudanças na expressão gênica (ou seja, mudanças hereditárias no gene expressão devido à não-codificantes alterações no ADN) [ 82.83 ]. Como um exemplo, a metilação do DNA, de uma ligação covalente (reversível) modificação de ADN em que um grupo metilo é transferida a partir de S-adenosilmetionina para resíduos de citosina na citosina-guanina (CG) dinucleótidos por ADN metiltransferases, está associado com a expressão do gene reduzida [ 84 ]. (Ver "[Glossário de termos genéticos](#)". )

Várias observações sugerem epigenética pode estar envolvida na patogênese da asma. Em primeiro lugar, a taxa de concordância em gêmeos monozigóticos de única aproximately50 por cento defende fatores não-genéticos [ 73.85 ]. Em segundo lugar, as interações gene-ambiente complexos estão envolvidos na asma, o que poderia refletir modificações epigenéticas do genoma. Observaram-se interações entre tabagismo durante a gravidez e marcadores, tais como a interleucina-1 receptor antagonista (IL1RN) com um aumento significativo no risco de asma em prole [ 86 ]. Por outro lado, a exposição in utero a ambientes rurais (isto é, a exposição a endotoxina) parece ter efeito protetor contra o desenvolvimento de asma [ 87.88 ]. Existem, diferenças específicas de cada sexo terceiros, onde a prevalência de asma é maior em meninos pré-púberes durante, mas mais elevada entre as meninas após a puberdade [ 89 ]. Além disso, existe um efeito mãe de origem em susceptibilidade a asma e soro total elevado de IgE [ 90 ] com uma clara diferença de risco para a descendência de mães asmáticas em comparação com pais asmáticos, levantando a possibilidade de que os genes podem ser impressas envolvidos [ 91-95 ]. Finalmente, uma série de estudos genéticos de asma relataram ligação e de associação em grupos de genes relacionados [ 96 ], o que sugere uma ordem superior, nível epigenético de regulação gênica.

**Estratégias futuras** - SNPs foram considerada a mais comum (cerca de 10 milhões distinta SNPs) entre todas as formas possíveis de variação genética no genoma humano (ou seja, 10 ou mais tipos de DNA variantes) [ 97.98 ]. No entanto, os avanços na hibridização genômica comparativa baseada em array (CGH) e tecnologias de microarray oligonucleotídeo de alta densidade têm fornecido evidências de duplicações em sequências genômicas, também conhecido como número de cópias variantes (CNV). Representando deleções e duplicações de segmentos de DNA que variam em tamanho de 1.000 bases (1 KB) para 3 Mb, CNVs ocorrer em frequências relativamente elevadas em populações humanas e podem cobrir pelo menos 2 por cento do genoma [ 99-102 ]. No contexto da cobertura de nucleótidos, CNVs provavelmente afectar mais do genoma humano do que os SNPs.

A relevância de CNVs na asma é evidente a partir de associações entre a eliminação de 15 kb que abrange o gene GSTM1 [ 103.104 ] e outros polimorfismos de deleção na enzima conversora de angiotensina (ACE) gene [ 103-106 ]. Com a colocação de CNVs em plataformas de genotipagem de alto rendimento, incluindo as plataformas GWAS, antecipa-se que as associações mais será o passo seguinte.

Outra técnica promissora é combinar dados de SNP de associação ampla de genoma com expressão de dados de todo o genoma; isto permite que o exame dos genes diferencialmente expressos como fenótipos quantitativos, referidos como "genômica genéticos". Um grande número de genótipos, fornecidos por microarrays de genotipagem, como os utilizados em GWAS, são então combinadas com a análise de ligação para localizar áreas do genoma controlar a expressão do gene. Expressão loci de características quantitativas (eQTL) são identificados como marcadores associados com a expressão do gene. Cis e trans-acting eQTLs de expressão podem ser classificadas com base na localização do transcrito de ARNm em relação a eQTL que influencia a expressão do transcrito. Um eQTL no mesmo bin (ou região), como a transcrição é classificado como cis-acting, e um eQTL em um escaninho diferente como ação trans [ 107 ]. Ao utilizar esta abordagem eQTL, é possível determinar a extensão da variação na expressão do gene perto dos genes que mostram a variação genética. Como um exemplo, a validade dos resultados GWAS sobre ORM DL3 foi confirmada utilizando eQTL; marcadores associados com asma também estavam fortemente associados (P <10 (-22)) em cis com níveis de transcrição de ORM DL3 [ 19.108 ]. Esta é a primeira demonstração de eQTL para os genes da asma.

**RESUMO E RECOMENDAÇÕES** - A asma é uma síndrome que é transmitida através de famílias em padrões complexos. Há, evidentemente, os componentes do fenótipo da asma, que são hereditárias, embora os genes responsáveis por estes componentes herdados ainda têm de ser identificados. (Veja "[Introdução](#)" acima.)

- A asma pode surgir a partir de diferentes genes em diferentes indivíduos que levam ao mesmo fenótipo, múltiplos genes que actuam no mesmo indivíduo para produzir o fenótipo, e interações complexas entre os factores ambientais e genética subjacentes do paciente. Além disso, pode haver genes patogénica da asma, a gravidade da asma, genes modificadores e genes modificadores tratamento da asma. O papel dos mecanismos epigenética na patogênese da asma não tem sido amplamente estudado, mas várias observações sugerem que epigenética é susceptível de ser envolvido. O estudo da genética da asma é ainda mais complicada pela falta de um teste de diagnóstico "padrão de ouro" para a asma. (Veja "[Problemas em estudar a genética da asma](#)" acima.)
- As três principais estratégias atualmente utilizadas para identificar os factores genéticos que predisõem ao desenvolvimento de asma são a análise de ligação em famílias com asma, caso-controle ou estudos de associação de base familiar, e modelos animais de traços de asma. (Veja "[técnicas genéticas](#)" acima.)
- A análise de ligação é uma técnica estatística usado para identificar regiões do genoma que cosegregate durante a meiose com um gene da doença postulado. Um pequeno número de genes candidatos da função incerta foram identificadas por análise de ligação. (Veja "[A análise de ligação](#)" acima.)
- Os estudos de associação determinar a relação entre certas características da doença e a presença de alelos específicos de um marcador particular de ADN. Usando esta técnica, os genes que codificam para o receptor beta-2 adrenérgico (ADR2) e a interleucina-4 (IL-4) do receptor foram identificados como possivelmente importante. (Veja "[Os estudos de associação](#)" acima.)
- Certos grupos de pessoas, tais como populações-base Africano e latino-americanos, têm sido sub-representadas na asma investigação genética, apesar do fato de que eles sofrem desproporcionalmente de morbidade e mortalidade por asma. (Veja "[A diversidade étnica](#)" acima.)
- Apesar dos recentes avanços na identificação da variação genética relacionada à asma, neste momento não há nenhuma utilidade clínica estabelecida para esses achados.

Uso de UpToDate está sujeito ao [Acordo de Subscrição e Licença](#) .

#### Referências

1. H Allen, Heinzmann A, E Noguchi, et al. Clonagem posicional de um novo gene que influencia asma do cromossomo 2q14. Nat Genet 2003; 35: 258.
2. Van Eerdedewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. Associação do gene ADAM33 com asma e hiper-reatividade brônquica. Nature 2002; 418: 426.
3. Laitinen t, Polvi A, Rydman P, et al. Caracterização de um locus de susceptibilidade comum para características relacionadas à asma. Ciência 2004; 304: 300.
4. Baldini H, Lohman IC, Halonen M, et al. Um polimorfismo \* em 5' que flaqueiam a região do gene CD14 está associada com níveis circulantes CD14 solúveis e com

- imunoglobulina sérica total E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 976.
5. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. A sequência do genoma humano. *Ciência* 2001; 291: 1304.
  6. Becker KG, Barnes KC, Cor TJ, Wang SA. A base de dados de associação genética. *Nat Genet* 2004; 36: 431. Disponível on-line em <http://geneticassociationdb.nih.gov>.
  7. Ober C, genética Hoffman S. Asma 2006: a estrada longa e sinuosa para a descoberta do gene. *Genes Immun* 2006; 7:95.
  8. Zambelli-Weiner A, E Ehrlich, Stockton ML, et al. Avaliação do CD14 / -260 polimorfismo e poeira doméstica exposição endotoxina no Estudo de Genética Barbados asma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1203.
  9. Walley AJ, WO Cookson. Investigação de um polimorfismo da interleucina-4 promotor para associações com asma e atopia. *J Med Genet* 1996; 33: 689.
  10. Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, et al. O aumento da expressão de ADAM33 e ADAM8 com a progressão da doença na asma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 863.
  11. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, et al. A pesquisa de todo o genoma para características quantitativas loci asma subjacente. *Nature* 1996; 383: 247.
  12. Laitinen t, Daly MJ, Rioux JD, et al. Um locus de susceptibilidade para características relacionadas à asma no cromossomo 7 reveladas pela varedura de todo o genoma de uma população fundadora. *Nat Genet* 2001; 28:87.
  13. Folhas NI, Bhattacharyya S, S Wiltshire, Cookson WO. Um mapa genético detalhado do cromossoma 7 hiper-responsividade brônquica local. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 177.
  14. Koppelman GH, Meyers DA, TD Howard, et al. Identificação de PCDH1 como um gene de susceptibilidade romance para hiperresponsividade brônquica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 929.
  15. [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml) (Acessado em 29 de maio de 2008).
  16. Vercelli D. Descobrimos genes de susceptibilidade para asma e alergia. *Nat Immunol Rev* 2008; 8: 169.
  17. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Variantes comuns de perda de função da proteína filagrina epidérmica barreira são um importante fator predisponente para a dermatite atópica. *Nat Genet* 2006; 38: 441.
  18. AJ Rogers, Celedón JC, Lasky-Su JA, et al. Mutações filagrina conferir susceptibilidade à dermatite atópica, mas não para a asma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1332.
  19. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Variantes genéticas que regulam a expressão ORMDL3 contribuir para o risco de asma na infância. *Nature* 2007; 448: 470.
  20. Galanter J, S Choudhry, Eng C, et al. Gene ORMDL3 está associada à asma em três populações etnicamente diversas. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1194.
  21. Bisgaard H, K Bønnelykke, Sleiman PM, et al. Cromossoma 17q21 variantes genéticas estão associadas com a asma e exacerbações, mas não atopia na infância. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 179.
  22. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Efeito do 17q21 variantes e exposição fumar em asma de início precoce. *N Engl J Med* 2008; 359: 1985.
  23. Madore AM, Tremblay K, Hudson TJ, Laprise C. Replicação de uma associação entre SNPs 17q21 e asma em uma coleção familiar franco-canadense. *Hum Genet* 2008; 123: 93.
  24. Sleiman PM, Annaiah K, Imielinski M, et al. Variantes ORMDL3 associados à susceptibilidade de asma em norte-americanos de ascendência europeia. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1225.
  25. Tavendale R, Macgregor DF, Mukhopadhyay S, Palmer CN. Um polimorfismo controlar a expressão ORMDL3 está associada à asma que é mal controlada por medicamentos atuais. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 860.
  26. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. Um grande escala, estudo de associação genômica baseada em consórcio de asma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1211.
  27. Halapi E, Gudbjartsson DF, Jonsdóttir GM, et al. A variante de sequência em 17q21 está associada com a idade de início e gravidade da asma. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 902.
  28. Hirota t, Harada M, Sakashita M, et al. O polimorfismo genético regulação ORM1-3 como (*Saccharomyces cerevisiae*) expressão está associada com asma atópica infantil numa população japonesa. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 769.
  29. Leung TF, Sy HY, Ng MC, et al. Asma e atopia estão associados com cromossomo 17q21 marcadores em crianças chinesas. *Allergy* 2009; 64: 621.
  30. Wu H, Romieu I, Sienra-Monge JJ, et al. A variação genética em ORM1-like 3 (ORMDL3) e gasdermin-like (GSDML) e asma na infância. *Allergy* 2009; 64: 629.
  31. Kobilka BK, Dixon RA, t Frielle, et al. ADNc para o receptor humano beta 2-adrenérgico: uma proteína com vários domínios que atravessam a membrana e codificada por um gene cuja localização cromossômica é partilhada com o do receptor para o factor de crescimento derivado de plaquetas. *Proc Natl Acad Sci EUA* 1987; 84:46.
  32. Drysdale CM, McGraw DW, Pilha CB, et al. Promotor complexo e região codificadora do receptor beta haplótipos 2-adrenérgicos alterar a expressão do receptor e prever in vivo a capacidade de resposta. *Proc Natl Acad Sci EUA* 2000; 97: 10483.
  33. Verde SA, Turki J, Bejarano P, et al. Influência dos genótipos dos receptores 2-adrenérgicos beta na transdução de sinal em células das vias respiratórias humanas do músculo liso. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13:25.
  34. Ramsay CE, Hayden CM, Tiller KJ, et al. Polimorfismos no gene beta2-adrenérgicos estão associados com a capacidade de resposta das vias respiratórias diminuiu. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1195.
  35. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. O efeito dos polimorfismos do beta (2) do receptor p-adrenérgico na resposta a utilização regular de albuterol na asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75.
  36. Tan S, Salão IP, Dewar J, et al. Associação entre o polimorfismo beta 2 adrenérgicos e susceptibilidade ao broncodilatador dessensibilização em asmáticos estáveis moderadamente severas. *Lancet* 1997; 350: 995.
  37. Turki J, Pak J, Verde SA, et al. Polimorfismos genéticos do receptor beta 2 adrenérgicos na asma noturna e nonnocturnal. A prova de que Gly16 está correlacionada com o fenótipo noturna. *J Clin Invest* 1995; 95: 1635.
  38. Salão IP, Blakey JD, Al Balushi KA, et al. Polimorfismos beta2-adrenérgicos e asma desde a infância até a idade média no British coorte de nascimento 1958: um estudo de associação genética. *Lancet* 2006; 368: 771.
  39. Dewar JC, J Wilkinson, Wheatley, A. et al. O polimorfismo de beta2-adrenoceptor glutamina 27 está associada com níveis elevados de IgE em famílias asmáticas. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 261.
  40. Joseph CL, Williams LK, Ownby DR, et al. Aplicando os conceitos epidemiológicos de prevenção primária, secundária e terciária para a eliminação das disparidades raciais na asma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 233.
  41. Burchard EG, Silverman EK, Rosenwasser LJ, et al. Associação entre uma variante de sequência no promotor do gene IL-4 e FEV (1) na asma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 919.
  42. Zhu S, Chan-Yeung M, Becker AB, et al. Polimorfismos do IL-4, TNF-alfa, e genes Fcepsilon RIbeta eo risco de doenças alérgicas em crianças em situação de risco. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1655.
  43. Sandford AJ, Chagani T, S Zhu, et al. Polimorfismos no IL4, IL4RA, e FCER1B genes ea gravidade da asma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 135.
  44. BEGHE B, Barton S, S Rorke, et al. Os polimorfismos em genes da cadeia alfa do receptor da interleucina-4 e interleucina-4 conferir susceptibilidade a asma e atopia em uma população caucasiana. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1111.
  45. Kabesch H, Tzotcheva I, D Carr, et al. Um rastreio completa do gene de IL4: novos polimorfismos e sua associação com asma e IgE na infância. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 893.
  46. Basehore MJ, Howard TD, Lange LA, et al. Uma avaliação abrangente de IL4 variantes em populações etnicamente diversas: associação de IgE total e asma em indivíduos brancos. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 80.
  47. Noguchi E, Shibusaki H, Arinami T, et al. Associação de asma e o gene da interleucina-4 promotor em japonês. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 449.
  48. Gao PS, Mao XQ, Baldini M, et al. Os níveis séricos de IgE total e CD14 no cromossomo 5q31. *Clin Genet* 1999; 56: 164.
  49. Leung TF, Tang NL, Sung YM, et al. O polimorfismo C-159T no promotor de CD14 está associada a concentração sérica total de IgE em crianças atópicas chineses. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 255.
  50. Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin Stine S, et al. Associação de um polimorfismo do promotor do gene de CD14 e atopia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 965.
  51. Bucková D, Holla LI, Schüller M, et al. Dois polimorfismos CD14 promotoras e fenótipos atópicos em pacientes checas com alergia IgE-mediada. *Allergy* 2003; 58: 1023.
  52. Choudhry S, Avila PC, Nazario S, et al. Tabaco CD14 interação gene-ambiente modifica a gravidade da asma e níveis de imunoglobulina E no Latinos com asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 173.
  53. Saçkesen C, Karaaslan C, Keskin S, et al. O efeito de polimorfismos no promotor do gene CD14 e TLR4 em fenótipos de asma em crianças turcas com asma. *Allergy* 2005; 60: 1485.
  54. Woo JG, Assa'ad A, Heizer AB, et al. O -159 C - polimorfismo> T de CD14 está associada à asma não atópica e alergia alimentar. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 438.
  55. Sharma H, Batra J, Mabalirajan L, et al. Evidências sugestivas de associação de C-159T polimorfismo funcional do gene CD14 com asma atópica em populações indígenas do norte e noroeste. *Imunogenética* 2004; 56: 544.
  56. Martin AC, Laing IA, Khoo SK, et al. Asma aguda em crianças: relações entre CD14 e CC16 genótipos, os níveis plasmáticos e gravidade. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;

173: 617.

57. Hirschhorn JN, Daly MJ. Estudos de associação genômica ampla para doenças comuns e características complexas. *Nat Rev Genet* 2005; 6:95.
58. Ober C, Tan Z, Sol Y, et al. Efeito da variação na CHI3L1 no soro YKL-40 nível, o risco de asma, e a função pulmonar. *N Engl J Med* 2008; 358: 1682.
59. Weidinger S, Gieger C, E Rodriguez, et al. Genome-wide scan on IgE total identifica FCER1A como novo locus de susceptibilidade. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000166.
60. Sleiman PM, Flory J, Imielinski M, et al. Variantes de DENND1B associada à asma em crianças. *N Engl J Med* 2010; 362: 36.
61. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir EUA, Halapi E, et al. Sequência de variantes que afetam os números de eosinófilos associado à asma e infarto do miocárdio. *Nat Genet* 2009; 41: 342.
62. Hancock DB, Romieu I, Shi M, et al. Estudo de associação do genoma implica cromossomo 9q21.31 como um locus de susceptibilidade para asma em crianças mexicanas. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000623.
63. Himes BE, Hunninghake GM, Baurley JW, et al. Análise de associação do genoma identifica PDE4D como um gene da asma-susceptibilidade. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 581.
64. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Estudo de associação do genoma identifica três novos loci susceptibilidade para asma em adultos na população japonesa. *Nat Genet* 2011; 43: 893.
65. Ferreira MA, Matheson MC, Duffy, DL, et ai. Identificação de 11q13.5 IL6R e cromossomo como loci de risco para a asma. *Lancet* 2011; 378: 1006.
66. Lasky-Su J, Himes BE, Raby BA, et al. HLA-DQ ataca novamente: estudo de associação do genoma confirma ainda mais HLA-DQ no diagnóstico de asma em adultos. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1724.
67. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-análise de estudos de associação do genoma de asma em populações etnicamente diversas norte-americanos. *Nat Genet* 2011; 43: 887.
68. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Associação genômica entre GLCC1 e resposta à terapia de glicocorticóides na asma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1173.
69. Carter-Pokras OD, Gergen PJ. Asma relatada entre porto-riquenho, Mexicano-Americana, e as crianças cubanas, de 1982 a 1984. *Am J Public Health* 1993; 83: 580.
70. Homa DM, Mannino DM, a mortalidade Lara M. asma em US hispânicos de mexicana, porto-riquenho, e herança cubana, 1990-1995. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 504.
71. Vergara C, Tsai YJ, Grant AV, et ai. Gene que codifica antígeno Duffy / receptor para quimiocinas está associada com asma e IgE, em três populações. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1017.
72. Mathias RA, Grant AV, Rafaels N, et al. Um estudo de associação do genoma sobre as populações de ascendência Africano-de asma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 336.
73. Marsh DG, Meyers DA, Polarização WB. A epidemiologia e genética de alergia atópica. *N Engl J Med* 1981; 305: 1551.
74. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genética da asma e febre do feno em gêmeos australianos. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1351.
75. Palmer LJ, Burton PR, James AL, et al. Agregação familiar e herdabilidade de características quantitativas associados à asma em uma amostra de base populacional de famílias nucleares. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 853.
76. Ober, C, Tselenko, A, Cox, NJ. Busca por genes da asma e atopia na Hutterites: estudos à escala do genoma utilizando ligação e de associação. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A600.
77. Bottema RW, Rejmerink NE, Kerkhof M, et al. Interleucina 13, CD14, animal de estimação e influência fumo do tabaco atopia em três coortes holandeses: estudo alérgicos. *Eur J Respir* 2008; 32: 593.
78. Smit LA, Siroux V, Bouzigon E, et al. CD14 e polimorfismos do gene receptor toll-like, a vida do país, e de asma em adultos. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 363.
79. Colilla S, Nicolae D, Pluzhnikov A, et al. Evidência para interações gene-ambiente em um estudo de ligação de exposição asma e tabagismo. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 840.
80. Meyers DA, Postma DS, Stine OC, et al. Tela genoma para a asma ea hiperresponsividade brônquica: interações com a exposição à fumaça passiva. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1169.
81. Sharma S, Raby BA, Hunninghake GM, et al. Variantes em TGFB1, exposição do ácaro da poeira, ea gravidade da doença em crianças com asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 356.
82. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. A origem progenitor epigenética do cancro humano. *Nat Rev Genet* 2006; 7:21.
83. Feinberg AP. Plasticidade fenotípica e os epigenética de doenças humanas. *Nature* 2007; 447: 433.
84. Wu SC, Zhang Y. demethylation DNA ativo: muitos caminhos levam a Roma. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 607.
85. Nystad W, Røysamb E, Magnus P, et al. Uma comparação das estruturas de variância genética e ambiental para a asma, febre do feno e eczema com sintomas das mesmas doenças: um estudo de gêmeos norueguesas. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1302.
86. Ramadas RA, Sadehnejad A, Karmaus W, et al. Gene antagonista interleucina-1R e exposição à fumaça de pré-natal estão associadas com a asma infantil. *Eur J Respir* 2007; 29: 502.
87. Ege MJ, Herzum I, Büchele G, et al. Exposição pré-natal a um ambiente de farm modifica sensibilização atópica no nascimento. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 407.
88. Douwes J, Cheng S, Travier N, et al. Farm exposição in utero pode proteger contra asma, febre do feno e eczema. *Eur J Respir* 2008; 32: 603.
89. Weiss ST, Ouro DR. As diferenças de gênero na asma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 153.
90. Traherne JA, Encosta MR, Hysi P, et al. Mapeamento de LD de alelos-maternalmente não derivados matematicamente e e atopia em FcepsilonRI-beta. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2577.
91. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, et ai. História parental eo risco de asma na infância. Será que a mãe conferir mais riscos do que pai? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 176.
92. Cookson WO, Jovem RP, Sandford AJ, et al. Herança materna de atópica IgE capacidade de resposta no cromossomo 11q. *Lancet* 1992; 340: 381.
93. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, et al. Fatores de risco dos Pais e neonatais para atopia, hiper-responsividade, e asma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 392.
94. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, et ai. Síntese de T auxiliares tipo 2-citocinas na interface materno-fetal. *J Immunol* 1993; 151: 4562.
95. Nicolae D, Cox NJ, Lester LA, et al. Belas mapeamento e estudos candidatos posicionais identificar HLA-G como um gene de suscetibilidade no cromossomo 6p21 asma. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 349.
96. Barnes KC. Os estudos genéticos da etiologia da asma. *Proc Am Soc Thorac* 2011; 8: 143.
97. Feuk L, Marshall CR, Wintle RF, Scherer SW. Variantes estruturais: mudando a paisagem de cromossomas e concepção de estudos de doenças. *Hum Mol Genet* 2006; 15 Spec No 1: R57.
98. Seqüenciamento do Genoma Humano Consórcio Internacional. Finalizando a seqüência euchromatic do genoma humano. *Nature* 2004; 431: 931.
99. Iafrate AJ, Feuk G, MN Rivera, et al. Detecção de variação em larga escala no genoma humano. *Nat Genet* 2004; 36: 949.
100. Sebat J, Lakshmi B, Troge J, et al. Em larga escala polimorfismo número de cópias no genoma humano. *Ciência* 2004; 305: 525.
101. Tuzun E, a Sharp AJ, Bailey JA, et al. Variação estrutural Belas escala do genoma humano. *Nat Genet* 2005; 37: 727.
102. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. A variação global no número de cópias no genoma humano. *Nature* 2006; 444: 444.
103. Kabisch H, Hoefler C, D Carr, et ai. Glutathione S transferase deficiência e asma na infância aumento tabagismo passivo. *Thorax* 2004; 59: 569.
104. Cheng SL, Yu CJ, Chen CJ, Yang PC. O polimorfismo genético de epóxido hidrolase e glutathione-S-transferase na DPOC. *Eur Respir J* 2004; 23: 818.
105. Benessiano J, Crestani B, Mestari F, et al. Alta frequência de um polimorfismo de deleção do gene da enzima de conversão da angiotensina na asma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:53.
106. Busquets X, MacFarlane NG, Heine-Suñer D, et al. Polimorfismos de conversão da angiotensina-enzima do gene, tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica. *Int J Chron obstruir pulmón Dis* 2007; 2: 329.
107. de Koning DJ, Haley CS. Genômica genéticas em humanos e em organismos modelo. *Trends Genet* 2005; 21: 377.
108. Dixon AL, Liang L, Moffatt MF, et ai. Um estudo de associação do genoma da expressão gênica global. *Nat Genet* 2007; 39: 1202.

Tópico 561 Versão 7.0

## Divulgações

**Divulgação:** Kathleen C Barnes, PhD nada a revelar. Peter J Barnes, DM, DSc, FRCP, FRS Grant

/ Pesquisa / Suporte Ensaio Clínico: AstraZeneca [Asma, DPOC (budesonida e formoterol)]; GSK [Asma, DPOC (fluticasona e salmeterol, fluticasona, furoato, Vilanterol)]; Pfizer [DPOC (tiotrópio)]; Novartis [DPOC (indacaterol)]; Boehringer [DPOC (tiotrópio)]; Chiesi [Asma, DPOC (beclometasona e formoterol)]; Takeda [DPOC (Roflumilaste)]; Sun Pharma [Asma]. Mesa do alto-falante: AstraZeneca [Asma (budesonida e formoterol)]; Pfizer [DPOC (Tiotropium)]; Novartis [DPOC (indacaterol)]; Boehringer [DPOC (tiotrópio)]; Chiesi [asma (beclometasona e formoterol)]; Takeda [DPOC (Roflumilaste)], Consultor / Conselhos Consultivos: AstraZeneca [Asma]; GSK [Asma]; Novartis [DPOC]; Boehringer [DPOC]; Chiesi [DPOC]; Teva [DPOC]; Glenmark [DPOC]; Sun Pharma [DPOC]; Prosonix [DPOC]; . Daiichi Sankyo-[DPOC] **Benjamin A Raby, MD, MPH** outro interesse financeiro (cônjuge): Parexel Internacional [organização de pesquisa de contrato (ensaios clínicos randomizados, duplo-cego)] **Helen Hollingsworth, MD** nada a divulgar.

Colaborador divulgações são revisadas para conflitos de interesse por parte do grupo editorial. Quando encontrado, estes são abordados por habilitação por meio de um processo de revisão multi-nível, e através de requisitos para referências a serem fornecidas para suportar o conteúdo. Apropriadamente conteúdo referenciado é exigido de todos os autores e devem estar em conformidade com as normas UpToDate de prova.

**Conflito de política de juros**