

**UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTO TORIBIO DE MOGROVEJO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**



**CARACTERIZACIÓN DEL POLIMORFISMO V4 Y T1 DEL GEN
ADAM33 Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DEL ASMA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES

**CLARISA CAROLINA ARRASCUE VEGA
ROSSANA FIORELLA DE FATIMA MENENDEZ NUÑEZ**

ASESOR

WALTER LUIS GUTIERREZ CELESTINO SEGURA
<https://orcid.org/0000-0002-8303-2109>

Chiclayo, 2021

**CARACTERIZACIÓN DEL POLIMORFISMO V4 Y T1
DEL GEN ADAM33 Y SU ASOCIACIÓN CON EL
DESARROLLO DEL ASMA**

PRESENTADA POR:

**CLARISA CAROLINA ARRASCUE VEGA
ROSSANA FIORELLA DE FATIMA MENENDEZ NUÑEZ**

A la Facultad de Medicina de la
Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo
para optar el título de

MÉDICO CIRUJANO

APROBADA POR:

Luis Enrique Jara Romero

PRESIDENTE

Erick Giancarlo Suclupe Farro

SECRETARIO

Walter Luis Gutierrez Celestino Segura

VOCAL

Índice

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Revisión de literatura.....	6
Materiales y métodos.....	7
Resultados.....	9
Discusión.....	10
Conclusiones.....	11
Recomendaciones.....	12
Referencias.....	13
Anexos.....	16

Resumen

Objetivo: Determinar asociación entre la presencia de los polimorfismos V4 del gen ADAM33 y la enfermedad del asma y describir la frecuencia del polimorfismo T1 en pacientes de un hospital de la región Lambayeque. **Materiales y métodos:** Diseño de casos y controles. **Escenario:** Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo – EsSalud, nivel de complejidad III-1. **Población:** Pacientes entre 5-17 años atendidos por consultorio externo. Los casos fueron los pacientes diagnosticados según las directrices de Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Los controles fueron pacientes sin diagnóstico de alguna enfermedad pulmonar crónica ni antecedentes familiares de asma. **Resultados:** En su mayoría tanto casos como controles no presentaron el polimorfismo V4, siendo positivo solo en el 46% de los casos y 31% de los controles. Cuando se evaluó la asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma, el OR fue de 1,93 (IC95%: 0,62 – 6,00), con un valor no significativo ($p = 0,196$) para la prueba de Xi-cuadrado de Pearson. Sin embargo, el polimorfismo T1 estuvo presente en el 87% de casos; y la proporción de tumbesinos con la mutación fue mucho más baja que la de otras regiones. **Conclusiones:** No se encontró asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma en pacientes de un hospital de Lambayeque. El polimorfismo T1 se presenta con elevada frecuencia (87%) en los pacientes asmáticos del hospital Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo – ESSalud.

Palabras clave: asma, polimorfismo genético, gen ADAM33

Fuente: DeCs- BIREME

Abstract

Objective: To determine the association between the presence of V4 polymorphisms of the ADAM33 gene and asthma disease and to describe the frequency of T1 polymorphism in patients from a hospital in the Lambayeque region. **Scenario:** Design of cases and controls. **Population:** Patients between 5-17 years old attended by an outpatient clinic. The cases were patients diagnosed according to the Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 guidelines. Controls were patients without a diagnosis of any chronic lung disease or a family history of asthma. **Results:** In most cases, both cases and controls did not present the V4 polymorphism, it was positive only in 46% of cases and 31% of controls. When the association between the V4 polymorphism and the presence of asthma was evaluated, the OR was 1.93 (95% CI: 0.62 - 6.00), with a non-significant value ($p = 0.196$) for the χ^2 test --Pearson square. However, the T1 polymorphism was present in 87% of cases; and the proportion of Tumbesinos with the mutation was much lower than that of other regions. **Conclusions:** No association was found between the V4 polymorphism and the presence of asthma in patients from a Lambayeque hospital. The T1 polymorphism occurs with high frequency (87%) in asthmatic patients at Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo - ESSalud.

Keywords: Asthma, SNPs, ADAM proteins

Source: DeCs-BIREME

Introducción

El asma es la enfermedad crónica infantil más común^{1,2}, a nivel mundial, en los niños, se ha incrementado 200 % en los últimos 20 años³. En Latinoamérica, el Perú se encuentra en el grupo de prevalencias intermedias con un 21,47%⁴. Un estudio de niños en Ica, encontró una prevalencia de 13,5% de esta enfermedad, predominando los niños menores de 5 años (39%)⁵. En la provincia de Chiclayo, departamento de Lambayeque, el 2017, reportó 622 casos de Asma, siendo es 52% niños menores de 11 años y para el 2018 el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo reportó 331 casos de asma alérgica⁶.

La incidencia del asma aumenta conforme las comunidades adoptan formas de vida occidentales, se urbanizan⁷. Si bien existen diversos factores de riesgo desencadenantes como la exposición a aeroalergenos⁸ y las infecciones virales, lo que finalmente genera esta enfermedad es la idiosincrasia de la población junto a factores ambientales como genéticos^{3,9-11}.

ADAM33 es un gen ubicado en el cromosoma 20, brazo corto, región 1, banda 3 (20p13) pertenece a la familia de proteínas transmembrana con dominio desintegrina y metaloproteinasas importantes en el mantenimiento y función de la matriz extracelular. La proteína se expresa preferencialmente en fibroblastos en pulmón y células musculares lisas de la vía aérea, por tanto, la actividad enzimática se relaciona con función pulmonar¹².

Los polimorfismos del gen ADAM33 se han asociado con la presencia de asma en poblaciones caucásicas, africanas, hispanas y asiáticas; sin embargo, esta información es escasa en población mestiza e inexistente en población peruana. Considerando que la población peruana tiene una gran riqueza étnica, además de la alta prevalencia presente en el país y el incremento continuo de esta tendencia, es interesante explorar esta asociación. Por ello, el objetivo del estudio fue determinar asociación entre la presencia del polimorfismo V4 del gen ADAM33 y asma, y describir el polimorfismo T1 en pacientes de un hospital de la región Lambayeque.

Revisión de literatura

Numerosos estudios demuestran que el polimorfismo V4 en el gen ADAM33 está significativamente relacionado con la susceptibilidad al asma^{1,4,13-16}, así como con la disminución acelerada del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) en la espirometría^{18,19}; sin embargo, estas asociaciones varían según el grupo étnico²⁰, por ejemplo en Shangai y Shandog (China) se demostró que en poblaciones caucásicas y asiáticas el polimorfismo V4 se asoció con el asma, además en el análisis de subgrupos por fuente de los controles se encontró asociaciones significativas entre este polimorfismo y el riesgo de asma en subgrupos poblacionales y hospitalarios^{15,21} así mismo en la de población de Uyghur (China) se demostró que los polimorfismos T2 (AG + AA) y V4 (CG + GG) contribuyeron a una mayor susceptibilidad al Asma¹⁹. En el noreste de Irán, Kamiri M., encontró asociaciones entre los polimorfismos del alelo C del T1 con pacientes asmáticos graves y el alelo G del nucleótido V4 con los asmáticos moderados, respectivamente ($p = 0,006$, $p = 0,01$)⁸ y en el estudio de Foley SC realizado en Canadá la expresión de ARNm de ADAM33 fue significativamente mayor en el asma moderada y grave en comparación con el asma leve ($p < 0,05$) y los controles²². En población india se

encontró que polimorfismos en F + 1, ST + 4, V4 y alelos mutantes se asociaron significativamente con un mayor riesgo de asma ($P=0.031 - 0.001$)²³. En Caracas (Venezuela) se concluyó que el polimorfismo V4 está asociado con el asma, estando asociado el genotipo G/G a un riesgo aumentado de presentarla y C/C con un riesgo disminuido¹⁴. Sin embargo en poblaciones asiáticas y latinoamericana los resultados son contradictorios^{1,16,24-27}, en un metaanálisis sobre polimorfismos de un gen desintegrina y metaloproteasa 33 (ADAM33) y el riesgo de asma, se reportaron asociaciones significativas entre el asma y los polimorfismos T1, V4, F+1 y T+1 en la población general, y en el caso del análisis de subgrupos por etnia, solo se encontró un resultado positivo para los polimorfismos T1, V4, F+1 y T2 en Asia, pero no se encontraron dichas asociaciones en Europa ni América latina, concluyéndose que los polimorfismos T1, V4, F + 1, T2 y T+1 en el gen ADAM33 son factores de riesgo para el asma especialmente en la población asiática¹⁶, aunque Zhu SF demostró ausencia de asociación para el polimorfismo del gen ADAM33 en población Mongólica²⁶.

Respecto de población latinoamericana, Denise L concluyó que el gen ADAM33 no es un factor de riesgo importante para el asma o para los fenotipos asociados con el asma en mexicanos o en Puertorriqueños²⁷. En Colombia Vergara y col. no encontraron asociación entre la presencia de asma y los polimorfismos de alelos, genotipos y haplotipos del ADAM33; tampoco encontraron asociación en las subcategorías de los pacientes asmáticos grave, moderado ni leve en comparación con los de control²⁴.

Materiales y métodos

Se elaboró un estudio con diseño de casos y controles para el polimorfismo V4, y uno transversal descriptivo para el T1. **ESCENARIO:** Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo – EsSalud, nivel de complejidad III-1. Se compararon dos grupos en el rango de edad entre 5-17 años atendidos por consultorio externo del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo-ESSalud (Hospital III-1) del departamento de Lambayeque, durante el año 2019

- **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión de Casos:

Pacientes diagnosticados según las directrices de Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Con ausencia de síntomas debido a utilización de medicamentos antiasmáticos.

Criterios de Inclusión de Controles:

Pacientes sin diagnóstico de alguna enfermedad pulmonar crónica ni antecedentes familiares de asma.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Muestras de hisopado bucal que dejaron de ser viables.

A través de una ficha de recolección de datos se obtuvieron datos generales de los pacientes como su edad, sexo, procedencia, duración de la enfermedad, y el control

del asma que se obtuvo aplicando una encuesta recomendada por el GINA que constaba de cuatro preguntas.

- **Proceso de recolección de datos:**

Toma de muestra y parámetros clínicos

Una vez finalizada la consulta se realizó el hisopado bucal en el mismo consultorio, a través de la invitación realizada por un médico neumólogo pediatra. La muestra de células bucales se obtuvo a partir del hisopado bucal con un hisopo estéril, que luego fue guardado en un tubo tapa rosca estéril de 15mL conteniendo 2mL de suero fisiológico. Las muestras se transportaron en un cooler con cadena de frío al Laboratorio de Investigación de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, en donde se refrigeraron hasta su procesamiento.

Extracción del ADN genómico y genotipificación

El ADN genómico se obtuvo usando el Kit de extracción PROMEGA, siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante. Los polimorfismos T1 (rs2280091) y V4 (rs2787094) del gen ADAM33 se determinaron mediante PCR. La mezcla de amplificación para un volumen final de reacción de 20 μ l contenía 20 ng de ADN genómico y una concentración final de 2.5 uM de cloruro de magnesio, 200 uM de DNTPs y 1 uM de cada cebador. Se empleó el termociclador (Biorad, EEUU) bajo las siguientes condiciones de temperatura: denaturación inicial a 95°C por 5 minutos, ciclos de 95°C por 30 segundos, hibridación a 65° por 30 segundos y extensión a 72° por 30 segundos, una extensión final de 72° por 5 minutos se efectuó para posteriormente almacenar los productos de amplificación a 4°C hasta su electroforesis (Tabla 1). La electroforesis se realizó en poliacrilamida al 2%.

Técnica RFLP

Los productos de amplificación de los genes T1 con 400bp y V4 de 374bp fueron cortados con las enzimas NcoI y PstI respectivamente el tiempo de incubación fue de 37° por 15 horas para las dos enzimas en un volumen final de 37 μ l. Los productos de restricción se observaron en gel de poliacrilamida al 2% y visualizados con transiluminador UV.

- **Análisis estadísticos:**

Se calcularon medidas de tendencia central, especialmente medianas, y de dispersión para describir las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas.

Se realizó un muestreo aleatorio simple para la obtención de los casos y los controles (V4), y un estudio censal para T1. Para estimar el tamaño de la muestra, se calculó 23 casos y 23 controles para el polimorfismo V4 y para el polimorfismo T1, la muestra estuvo constituida por todos los que pacientes asmáticos que aceptaron participar. Se realizaron estos cálculos con la ayuda del software OpenEpi, utilizando un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80%, una razón de controles por caso de 1²⁶.

Para determinar la asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma, se empleó la prueba de Xi-cuadrado de Pearson, y posteriormente se calculó el OR. El polimorfismo T1 se describió con frecuencias absolutas y relativas. Para todas las

pruebas se empleó un nivel de confianza del 95%, y un nivel de significancia del 5% o 0,05. Para todos los análisis estadísticos se empleó el software SPSS versión 25.0 (IBM, Nueva York).

- **Aspectos éticos:**

El proyecto fue aprobado por los comités de ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo (N° 593-2018) y del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo-ESSalud. Se usó un formato de consentimiento informado.

A los participantes se les llamo vía telefónica para dar a conocer su resultado, se hizo hincapié y se les educó de manera presencial a través de un tríptico informativo acerca de las medidas para controlar su enfermedad y poder evitar complicaciones sobre todo si el resultado daba positivo.

Los datos de los participantes fueron confidenciales.

Resultados

Se lograron identificar por digestión enzimática los polimorfismos V4 y T1 (Figura 1 y 2).

En la tabla 1 se especifica las Características demográficas y clínicas de casos y controles.

La mediana de edad global fue de 9 años (RI: 6 – 11 años), los casos V4 tuvieron una mediana de edad de 8 (RI: 5 - 10,3), los controles V4 una mediana de edad de 9 años (RI: 7 – 11,3) y los casos T1 tuvieron una mediada de edad de 9,5 (RI: 7-11,39).

La proporción de hombres fue para los 26 casos V4, de 17 (65%) y para los 38 casos T1, de 15 (40%); mientras que para los 26 controles V4, la proporción de hombres y mujeres fue similar (50%). Con respecto a la procedencia, ambos grupos procedían en su mayoría de Lambayeque.

La mediana para el tiempo de enfermedad tanto para los casos con el polimorfismo V4 y T1 fue de 3 años (RI: 2 – 6,3 y RI: 1 – 5,3 años respectivamente); así mismo, más de la mitad en ambos grupos (65 y 69% para V4 y T1) presentaron un tiempo de enfermedad que oscilaba entre 1 a 5 años.

El 54% de pacientes que presentaban el polimorfismo V4 tenían el asma parcialmente controlada, mientras que los pacientes que presentaban el polimorfismo T1, el 45% estaba parcialmente controlado. En ambos grupos solo el 15 y 13% no estaban controlados.

Con respecto al polimorfismo V4, en los 26 casos como en los 26 controles, en su mayoría no presentaron el polimorfismo, sientio positivo solo en el 46% de los casos y 31% de los controles. Sin embargo, para los 38 casos T1, este polimorfismo estuvo presente en el 87%. Cuando se evaluó la asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma, el OR fue de 1,93 (IC95%: 0,62 – 6,00), valor $p = 0,196$ par la prueba de Xi-cuadrado de Pearson.

En la tabla 2 se especifica frecuencia del polimorfismo V4 según el sexo.

Del total de pacientes analizados para el polimorfismo V4 (casos y controles), no se encontraron diferencias respecto de la proporción de varones y mujeres con la presencia de la mutación, pues respecto del total de mujeres, 9 (41%) presentó el polimorfismo, mientras que del total de varones 11 (37%) lo presentó.

En la tabla 3 se especifica frecuencia del polimorfismo V4 según el control del asma.

La razón de casos con presencia y ausencia del factor V4 según el tiempo de enfermedad se mantiene cercano a 1:1. Considerando la clasificación según el tipo de control del asma, la proporción de secuencias con citosina y guanina para los pacientes catalogados como “no controlados” y “parcialmente controlados” se mantuvo en 1:1, excepto para el caso de los pacientes “bien controlados”, cuya proporción de pacientes con C a G fue de 3:1.

En la tabla 4 se especifica frecuencia del polimorfismo V4 según la procedencia

La razón de factores positivos a negativos fue de aprox. 1:1, excepto para Tumbes, donde la proporción de tumbesinos con la mutación es mucho más baja que la de otras regiones. Respecto del total de pacientes procedentes de Tumbes, solamente 1 (14%) presentó la mutación, mientras que en Cajamarca fue de 1 (33%), y Lambayeque de 16 (41%).

De los 38 pacientes con asma a quienes se les evaluó el polimorfismo T1, el 87% presentó el polimorfismo, y solamente 5 pacientes no lo presentaron, de ellos, 3 procedieron de Lambayeque, 3 presentaban asma bien controlado, 3 fueron varones, y 3 presentaron de uno a cinco años de enfermedad.

Discusión

Las variaciones genéticas de ADAM33 pueden conducir a cambios anormales de las células del músculo liso y los fibroblastos, lo que da como resultado una hiperreactividad y remodelación de las vías respiratorias, que se correlaciona con el desarrollo de inflamación en la patogénesis del Asma ²⁸.

Utilizando un diseño de casos y controles no se encontró asociación de polimorfismos individuales ni en haplotipos de V4 del gen ADAM33 con el desarrollo del asma en la población pediátrica del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. Esto contrasta con los resultados de diversos estudios, donde se encontró que los polimorfismos de ADAM33 y varios haplotipos eran fuertemente asociados con el asma a predominio de población caucásica, asiática y venezolana ^{8,14,17,21,22,26,28-30}. En el estudio de Van Eerdewegh y colaboradores se estratificó a los pacientes basado en la presencia de hiperreactividad bronquial, y en el presente estudio se estratificó a los pacientes según la gravedad del asma. Se emplearon las mismas enzimas de restricción, secuencias de amplificación, entre otros, con respecto a un estudio en población venezolana, que sí encontró asociación con el polimorfismo V4 en los genotipos C/C (OR: 0,14) y G/G (OR: 2,10). Es posible que las diferencias de los resultados de asociación se deban a la heterogeneidad fenotípica ^{14,17}

Nuestros resultados sugieren que el polimorfismo V4 del gen ADAM33 no sería un gen importante para el asma ni para la gravedad del asma en nuestra población. La base genética del asma puede diferir entre grupos étnicos: se identificó que un

subconjunto particular de polimorfismos del gen ADAM33 como factores de riesgo de asma en etnias caucásicas del Reino Unido y Estados Unidos¹⁴, de la misma manera se identificaron los polimorfismos V4 y T1 como factores de riesgo de asma en población venezolana¹¹, sin embargo, esto contrasta con los resultados de un estudio realizado en población portorriqueña y mexicana en la que no se evidenció dicha asociación²⁷.

A conocimiento de los autores, este es el primer estudio sobre análisis del polimorfismo V4 en niños latinos peruanos. Las diferencias en los factores de riesgo genéticos o ambientales pueden explicar las diferencias observadas³¹; sin embargo, estudios posteriores son necesarios para abarcar mayor población, por ejemplo, en este estudio, se encontró que los pacientes asmáticos procedentes de la región Tumbes presentaron una proporción de mutación mucho menor a la de otras regiones, solamente el 14% a comparación de Cajamarca y Lambayeque que fue del 33 y 41%, respectivamente.

Una de las variantes del ADAM33, el polimorfismo V4 estaría relacionado con el empalme del ARNm del gen, mientras que T1 está relacionado con la eliminación de un sitio de fosforilación importante para la señalización celular. Las modificaciones en la estabilidad del ARNm que afectan la cantidad de enzima secretada pueden estar involucradas con un mayor recambio celular y por ende con una mayor probabilidad de desarrollo de asma¹⁴. En un metaanálisis de 29 estudios de casos y controles se encontró asociación general entre T1 y la presencia de asma; sin embargo, cuando se analizó según etnicidad, se encontró asociación positiva para T1 en población asiática, mas no en población europea ni latinoamericana – solamente fueron analizados dos casos y controles de dos países (Brasil y Colombia)¹⁶ – esto concuerda con la ausencia de asociación hallada para el polimorfismo T1 y la presencia de asma en población mejicana y portorriqueña²⁷, sin embargo, discrepa con lo hallado en población venezolana: en el estudio de Martínez, para T1, se encontró asociación entre la presencia del diplotipo GGAA de ADAM33 (V4/T1) y un riesgo aumentado de presentar asma¹⁴.

En el presente trabajo se encontró que la frecuencia del polimorfismo T1 fue elevada en los pacientes asmáticos del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo-ESSalud (87%), sin embargo, se recomienda estudiar la frecuencia de dicho polimorfismo también en controles, de modo que se pueda determinar el nivel de asociación. Estos resultados son de particular importancia para el Perú debido a la alta prevalencia de asma, la alta morbilidad y mortalidad en esta población^{2,4,6}. Identificación de factores de riesgo genéticos ambientales y étnicos específicos para el asma permiten comprender los mecanismos y desarrollar terapias más eficaces y específicas para estas poblaciones.

Conclusiones

1. Existe ausencia de asociación entre el polimorfismo V4 y la presencia de asma en pacientes pediátricos de un hospital de Lambayeque.
2. El polimorfismo T1 se presenta con elevada frecuencia (87%) en los pacientes asmáticos del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo – EsSalud.

Recomendaciones

Se sugiere seguir investigando en nuestro país la asociación de otros polimorfismos diferentes al V4 y T1 con el desarrollo de esta enfermedad, en poblaciones más grandes, y de otras regiones del país.

Se sugiere investigar la presencia de polimorfismo V4 y T1 en poblaciones más homogéneas, específicas de una determinada localidad o etnia.

A los pediatras del país y la región promover los estudios moleculares y su asociación con la presencia y gravedad de enfermedades crónicas, para ayudar en el diagnóstico precoz y el pronóstico de su desarrollo.

A la universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo continuar promoviendo y apoyando este tipo de investigaciones que permitan conocer mejor las bases genéticas de las enfermedades en población peruana.

Referencias

1. Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB. An understanding of the genetic basis of asthma. Vol. 134, Indian Journal of Medical Research. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2011. p. 149-61.
2. Viviana Lezana JCA. Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. NEUMOLOGIA PEDIATRICA. 2017. p. 45-8.
3. Huerta López JG, Jiménez Gutiérrez C, Diana Regina Gómez García D, Martha Gabriela Tavera Rodríguez D, Manuel López Andrade J. Evaluación de la calidad clínica y metodológica de las guías de práctica clínica para el manejo del asma en pacientes pediátricos. Vol. 20, Núm. 1 • Enero-Abril. Medigraphic; 2011.
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. agosto de 2006;368(9537):733-43.
5. Munayco C V, Arana J, Torres-Chang J, Saravia L, Soto-Cabezas G. PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL ASMA EN NIÑOS DE 5 A 14 AÑOS DE UN ÁREA RURAL DEL SUR DEL PERÚ. Vol. 26, Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2009.
6. Gerencia Regional de Salud. Boletín informativo/asma. 2018.
7. Global strategy for asthma management and prevention revised 2006. 2006.
8. Zand Karimi MR, Faridhosseini R, Abbaszadegan MR, Jabbari Azad F, Shirvani A, Riyahi A, et al. Association of ADAM33 gene polymorphisms with allergic asthma. Iran J Basic Med Sci. 2014;17(9):716-21.
9. Asher MI. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J. 1998;12(2):315-35.
10. Gupta A, Chakraborty S, Agrawal A. Molecular and genomic basis of bronchial asthma. En: Clinical Molecular Medicine. Elsevier; 2020. p. 353-66.
11. Modena BD, Doroudchi A, Patel P, Sathish V. Leveraging genomics to uncover the genetic, environmental and age-related factors leading to asthma. En: Genomic and Precision Medicine: Infectious and Inflammatory Disease. Elsevier; 2019. p. 331-81.
12. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases [Internet]. Vol. 29, Molecular Aspects of Medicine. Elsevier; 2009 [citado 17 de mayo de 2021]. p. 258-89. Disponible en: /pmc/articles/PMC7112278/
13. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of Allergic Diseases. Vol. 35, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 19-44.
14. Martínez D, Lema D, Del D, Moreno C, García AH, Garmendia JV, et al. Polimorfismos de nucleótidos simples V4 y T1 del gen ADAM33 en pacientes venezolano-nos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Invest Clin. 2016;57(2):176-86.
15. Zheng W, Wang L, Su X, Hu XF. Association between V4 polymorphism in the ADAM33 gene and asthma risk: A meta-analysis. Genet Mol Res. febrero de 2015;14(1):989-99.
16. Liang S, Wei X, Gong C, Wei J, Chen Z, Deng J. A disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene polymorphisms and the risk of asthma:

- A meta-analysis. Vol. 74, Human Immunology. Hum Immunol; 2013. p. 648-57.
17. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*. julio de 2002;418(6896):426-30.
 18. Van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Bruinenberg M, Scheuten JP, Boezen HM. A disintegrin and metalloprotease 33 polymorphisms and lung function decline in the general population. Vol. 172, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Am J Respir Crit Care Med; 2005. p. 329-33.
 19. Wang J, Simayi M, Wushouer Q, Xia Y, He Y, Yan F, et al. Association between polymorphisms in ADAM33, CD14, and TLR4 with asthma in the Uygur population in China. *Genet Mol Res*. junio de 2014;13(2):4680-90.
 20. Howard TD, Postma DS, Jongepier H, Moore WC, Koppelman GH, Zheng SL, et al. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 2003;112(4):717-22.
 21. Li HF, Yan LP, Wang K, Li XT, Liu HX, Tan W. Association between ADAM33 polymorphisms and asthma risk: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *Respiratory Research*. BioMed Central Ltd.; 2019.
 22. Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, Fiset PO, Chakir J, Bourbeau J, et al. Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 2007;119(4):863-71.
 23. Awasthi S, Tripathi P, Ganesh S, Husain N. Association of ADAM33 gene polymorphisms with asthma in Indian children. *J Hum Genet*. marzo de 2011;56(3):188-95.
 24. Vergara CI, Acevedo N, Jiménez S, Martínez B, Mercado D, Gusmão L, et al. A Six-SNP Haplotype of <i>ADAM33</i> Is Associated with Asthma in a Population of Cartagena, Colombia. *Int Arch Allergy Immunol*. abril de 2010;152(1):32-40.
 25. Deng R, Zhao F, Zhong X. T1 polymorphism in a disintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) gene may contribute to the risk of childhood asthma in Asians. *Inflamm Res*. mayo de 2017;66(5):413-24.
 26. Zhu S, Li J. Association between polymorphism of ADAM33 gene and bronchial asthma in Mongolian population. *Natl Med J China*. septiembre de 2016;96(35):2791-5.
 27. Lind DL, Choudhry S, Ung N, Ziv E, Avila PC, Salari K, et al. ADAM33 Is Not Associated with Asthma in Puerto Rican or Mexican Populations. *Am J Respir Crit Care Med*. diciembre de 2003;168(11):1312-6.
 28. Sun FJ, Zou LY, Tong DM, Lu XY, Li J, Deng CB. Association between ADAM metalloproteinase domain 33 gene polymorphism and risk of childhood asthma: A meta-analysis. *Brazilian J Med Biol Res*. 2017;50(10).
 29. Sabar MF, Ghani MU, Shahid M, Sumrin A, Ali A, Akram M, et al. Genetic variants of ADAM33 are associated with asthma susceptibility in the Punjabi population of Pakistan. *J Asthma*. abril de 2016;53(4):341-8.
 30. Shen B, Lin R, Wang CC, Rei J, Sun Y, Yang Y Le, et al. ADAM33 gene polymorphisms identified to be associated with asthma in a Chinese Li population. *Biomed Reports*. marzo de 2017;6(3):323-8.
 31. González Burchard E, Ziv E, Coyle N, Gomez SL, Tang H, Karter AJ, et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and

clinical practice. Vol. 348, New England Journal of Medicine. N Engl J Med; 2003. p. 1170-5.

Anexos

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de casos y controles

Variable	Casos V4 n. (%)	Controles V4 n. (%)	Valor - p	Casos ^{&} (T1)
Sexo				
Masculino	17 (65)	13 (50)		15 (40)
Femenino	9	13 (50)		23 (60)
Edad (Med; RI)	8; 5-10,3	9; 7-11,3		9,5; 7-11,3
Procedencia				
Lambayeque	18 (70)	21 (81)		20 (53)
Tumbes	4 (15)	2 (7,5)		12 (32)
Cajamarca	2 (7,5)	1 (4)		2 (5)
Otros	2 (7,5)	2 (7,5)		4 (10)
Tiempo de enfermedad (Med; RI)	3; 2 – 6,3	-	-	3; 1 – 5,3
Tiempo enfermedad categorizado				
1 – 5 años	17 (65)	-		26 (69)
> 5 años	7 (27)			9 (24)
< 1 año	2 (8)			3 (7)
Control del asma				
Parcialmente controlado	14 (54)	-	-	17 (45)
Bien controlado	8 (31)			16 (42)
No controlado	4 (15)			5 (13)
V4				
Negativo	14 (54%)	18 (69%)		-
Positivo	12 (46%)	8 (31%)		
T1				
Negativo	-	-		5 (13)
Positivo				33 (87)

* n = 26 niños. Med = mediana. RI = rango intercuartílico. & = 38 pacientes.

Tabla 2. Frecuencia de polimorfismo V4 según el sexo

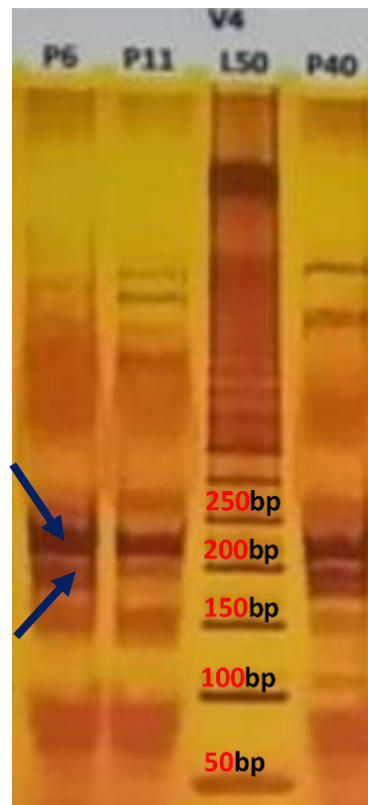
V4	Femenino	Masculino	Total
Negativo	13	19	32
Positivo	9	11	20
Total	22	30	52

Tabla 3: Frecuencia de polimorfismoV4 según el Control del asma

V4	Bien Controlado	No Controlado	Parcialmente Controlado	Total
Negativo (C)	6	2	6	14
Positivo (G)	2	2	8	12
Total	8	4	14	26

Tabla 4: Frecuencia de polimorfismoV4 según la procedencia

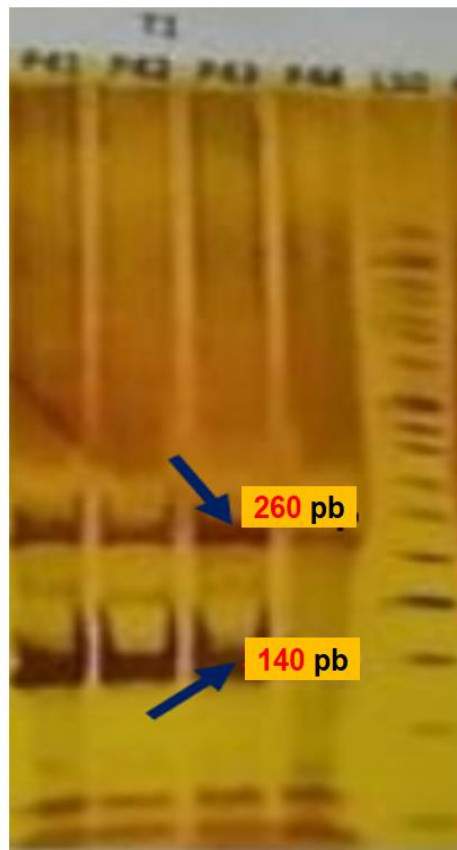
V4	Amazonas	Cajamarca	Lambayeque	Trujillo	Tumbes	Total
Negativo	0	2	23	1	6	32
Positivo	1	1	16	1	1	20
Total	1	3	39	2	7	52

Figura 1: polimorfismo V4

L50: *Ladder* o escalera de pesos moleculares, cada 50 pares de bases. Se puede visualizar el corte de la enzima PstI (polimorfismo V4), que ha digerido la región de 374bp amplificada del gen ADAM33 en dos fragmentos de 168bp y 206bp debido a que identifiqué la presencia de una guanina lo cual indica la presencia del polimorfismo v4.

Flechas azules: indican los fragmentos de 206bp y 169 bp respectivamente.

Figura 2: polimorfismo T1



L50: *Ladder* o escalera de pesos moleculares, cada 50 pares de bases. Se puede visualizar el corte de la enzima NcoI (polimorfismo T1), que ha digerido la región de 400bp amplificada del gen ADAM33 en dos fragmentos de 260bp y 140bp debido a que identifiqué la presencia de una adenina lo cual indica la presencia del polimorfismo t1.

Flechas azules: indican los fragmentos de 160bp y 240bp respectivamente.