

Aspectos genéticos en enfermedades respiratorias

P.J. Romero Palacios

INTRODUCCIÓN

Muchas de las enfermedades tienen una etiología directamente relacionada con alteraciones genéticas, mientras que otras cuyo origen genético no es directo, sí se ven matizadas a lo largo de su evolución por las características genéticas o genotipo del enfermo, lo cual es significativo tanto en su pronóstico y evolución como en el tratamiento (farmacogenómica)⁽¹⁾.

De modo general e intuitivo, los estudios genéticos clásicos parten de la base de que una alteración genética en uno o varios nucleótidos puede producir una alteración en el triplete que origina un cambio de aminoácido, lo cual daría como consecuencia un cambio en la proteína o una disminución de su tamaño, por interrupción de la síntesis. Estos cambios, que afectan a la estructura y función de las proteínas serían los que darían lugar a enfermedades. Esta reducción simplista es una falacia, si bien es útil para el estudio. Además de las alteraciones genéticas, influyen los procesos de transcripción (*splicing*), epigenéticos, mitocondriales, etc.^(2,3).

El estudio del ADN nos demuestra que hay casi 6.000 defectos genéticos listados en el OMIM (*Online Mendelian Inheritance of Man*), cuya herencia o bien es tipo mendeliana, o bien es mitocondrial (por lo tanto de transmisión exclusivamente materna). Algunas de las enfermedades, llamadas **monogénicas**, dependen de la alteración de un solo gen, estando entre las más frecuentes la fibrosis quística (que afecta de modo especial al pulmón), la drepanocitosis, la hemocromatosis o el retraso mental ligado al cromosoma X. En

estas patologías la herencia es autosómica (dominante, codominante o recesiva), o ligada al cromosoma X.

Sin embargo, las enfermedades con herencia **poligénica** son, con mucho, las más frecuentes, ya que las características y funciones del cuerpo humano (que conformarían el fenotipo) vienen determinados por la interacción de múltiples genes. El estudio de las mismas es especialmente complejo, ya que no solo implica reconocer y detectar las alteraciones existentes en una serie de genes, sino que además hay que valorar las alteraciones que esas alteraciones tienen en conjunto (pueden ir todas en la misma dirección y provocar graves síntomas, o puede que las alteraciones en unos genes compensen las producidas por otros)⁽⁴⁾.

Las enfermedades respiratorias constituyen un campo complejo para la genética, y ello por dos razones. *Primera*, porque la mayoría de ellas son poligénicas, con la complejidad que el estudio de las mismas tiene. *Segunda*, por los muy diferentes procesos que tienen lugar en este aparato: infecciosos, inflamatorios, irritativos, alérgicos, tumorales y otros mixtos o complejos. Por otra parte, el permanente contacto que gran parte del parénquima pulmonar tiene con los contaminantes medioambientales a través del aire inspirado, modifica continuamente la reacción de las células en un corto plazo de tiempo.

El estudio del genoma humano, imprescindible como podemos deducir, puede hacerse por medio de técnicas de secuenciación, de estudio de polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs) o por el análisis de fragmentos repetidos en tándem (*tandem repeats*)

o TRs). Hay estudios más generales que, pese a que siguen teniendo absoluta vigencia y utilidad –como ciertos bandeados cromosómicos o el estudio por medio de polimorfismos de restricción de longitud variable o polimórfica (RFLP)–, son usados cada vez menos al desarrollarse técnicas más informativas y exactas.

La secuenciación es la técnica “reina”, sin duda alguna. Estos estudios nos ofrecen información exacta del orden (o secuencia) en el que se encuentran los nucleótidos de un gen o, en general, de cualquier parte del genoma. De hecho, es importante destacar que tras el desarrollo del Proyecto Genoma Humano (que consistía en secuenciar los 6.000 millones de pares de base que conforman el genoma diploide) se ha impuesto la necesidad de estudiar los diversos genes en diferentes poblaciones para ver la variabilidad de los mismos y su relación con las diferentes patologías, con la gravedad y la evolución de las mismas.

El genoma humano se compone de 3×10^9 pares de bases organizados en 23 cromosomas en el DNA. Las células somáticas contienen 23 pares de cromosomas, cada uno de ellos proveniente de uno de los padres, 22 pares son autosómicos y uno determina el sexo. De los 6.000 millones de pares bases que contienen el DNA, solo el 5% constituyen DNA codificante y el 95% restante se encuentran en regiones de DNA no codificante.

Se han identificado unos 27.000 genes que codifican proteínas. La secuencia de DNA de los genes se estructura en exones e intrones, siendo los exones la parte que codifica la transcripción de aminoácidos y los intrones la secuencia de bases contenidas entre dos exones, que no contribuye a la codificación de proteínas.

Tras el estudio de un gen completo o de fragmentos del mismo (normalmente los *exones* o partes que transmiten la información que se transforma en ARN, y a veces también los *intrones* cercanos a los exones), podemos encontrar dos posibilidades.

Primera, que la variabilidad relacionada con patologías sea muy amplia; por ejemplo, que en un fragmento de 1.000 pares de bases (1 *kilobase*) pueda haber variaciones relacionadas con patologías en cientos de nucleótidos diferentes. En estos casos, no cabe otra alternativa que secuenciar ese fragmento de ADN en cada paciente.

Segunda, la posibilidad de que se conozca que una patología está asociada a cambios puntuales en

uno o en unos pocos nucleótidos del gen o exón, o que –al menos– un alto porcentaje de casos de enfermedad se deban o expliquen por cambios en unos pocos nucleótidos. En estas situaciones no es necesario el secuenciar todo el gen o exón, sino que podemos centrarnos en el estudio de esos lugares (*loci*, en términos latinos) que acumulan variabilidad relacionada con la enfermedad. Son cambios o polimorfismos en un solo nucleótido que, como se explica después, son capaces de inducir cambios en los aminoácidos y proteínas, explicando la enfermedad o características de la misma.

INTERPRETACIÓN Y SIGNIFICADO DE LOS CAMBIOS EN EL ADN

Desde que la secuencia completa del ADN fue determinada, han ido apareciendo millones de variaciones genéticas que a su vez están siendo evaluadas para buscar asociación con características fisiológicas o enfermedades. Este hecho está siendo posible gracias al espectacular avance de las técnicas de genotipado.

En el campo de la genética los cambios se producen a gran velocidad, y los continuos avances tecnológicos permiten actualmente secuenciar gran cantidad de genes en menos tiempo, y a un coste cada vez menor. Los secuenciadores de nueva generación (*next-generation sequencing* NGS), y los estudios comparativos realizados mediante hibridación genómica (*array comparative genomic hybridization: array CGH*), permiten estudiar alteraciones poligénicas complejas que tienen influencia en la susceptibilidad a determinadas enfermedades, o que se relacionan con su pronóstico o su respuesta al tratamiento.

Actualmente, el interés se centra en determinar las influencias gen-gen y gen-medio ambiente, aparecen como factores con un importante papel en el desarrollo o susceptibilidad a desarrollar determinadas enfermedades.

Es por ello especialmente importante el poder conocer cómo se expresan estos resultados y cuáles su significado genético y genómico, ya que cada vez más, decisiones clínicas, incluido el tratamiento, dependen de esta información procedente de los análisis genéticos.

Los aproximadamente 25.000 genes del genoma humano representan apenas un 3 por ciento del genoma total. En un gen hay segmentos conocidos como exones que proporcionan las instrucciones

		2ª BASE								3ª BASE
		U		C		A		G		
1ª BASE	U	UUU	Fenilalanina (Phe)	UCU	Serina (Ser)	UAU	Tirosina (Tyr)	UGU	Cisteína (Cys)	U
		UUC		UCC		UAC	UGC	C		
		UUA		UCA		UAA	Señal parada (X)	UGA	Señal parada (X)	A
		UUG		UCG		UAG	UGG	Triptófano (Trp)	G	
	C	CUU	Leucina (Leu)	CCU	Prolina (Pro)	CAU	Histidina (His)	CGU	Arginina (Arg)	U
		CUC		CCC		CAC	CGC	C		
		CUA		CCA		CAA	Glutamina (Gln)	CGA		A
		CUG		CCG		CAG	CGG	G		
	A	AUU	Isoleucina (Ile)	ACU	Treonina (Thy)	AAU	Asparagina (Asn)	AGU	Serina (Ser)	U
		AUC		ACC		AAC	AGC	C		
		AUA		ACA		AAA	Lisina (Lys)	AGA	Arginina (Arg)	A
		AUG	Metionina (Met)/Señal	ACG		AAG	AGG	G		
	G	GUU	Valina (Val)	GCU	Alanina (Ala)	GAU	Ácido aspártico (Asp)	GGU	Glicina (Gly)	U
		GUC		GCC		GAC	GGC	C		
		GUA		GCA		GAA	Ácido glutámico (Glu)	GGA		A
		GUG		GCG		GAG	GGG	G		

Figura 1. Código genético. En el momento de la transcripción, la base timina es sustituida por uracilo que también será complementaria a la base adenina. Se suele hablar de triplete de nucleótidos cuando nos referimos a las tres bases del ADN que se transcribirán en tres bases de ARN y desde este momento hablamos de codón para referirnos a esas tres bases que codificarán un aminoácido.

genéticas que son copiadas para dirigir la síntesis de proteínas (son codificados por tanto) y otros segmentos conocidos como intrones que no son codificados. Cerca de cada gen se encuentra una secuencia reguladora que es capaz de activar o desactivar al gen.

Si un gen es activado, este producirá una proteína, previa transcripción de la información, a una molécula de ARN mensajero. La traducción de las secuencias de bases del ADN a proteína es dependiente del triplete de nucleótidos (denominado codón) en el ARNm. Cada codón codifica un aminoácido individual (Fig. 1) y, finalmente, una cadena de aminoácidos forma una proteína. Existen un total de 60 codones de ARNm para 19 aminoácidos, 3 de ellos son tripletes de parada de lectura y uno de inicio de lectura (también sirve para codificar el aminoácido metionina).

Mutaciones y polimorfismos

Es frecuente encontrar un uso sinónimo de los términos mutación y polimorfismo, ambos son cambios en la secuencia del ADN, pero el término mutación suele aludir a cambios cuyas consecuencias a menudo son patológicas o anormales (posee por tanto una connotación negativa), mientras que los polimorfismos son variaciones normales en la secuencia del ADN entre unos individuos y otros y que superan el uno

por ciento en la población, no obstante, los polimorfismos pueden afectar, tanto como las mutaciones, las características de un individuo aunque de un modo más complejo. Podemos encontrar distintos tipos de polimorfismos que van desde los polimorfismos de longitud VNTRs y STRS (*Variable Number of Tandem Repeats* y *Short Tandem Repeats* respectivamente) hasta los polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*).

Las mutaciones son cambios en la secuencia de bases del ADN que pueden ocurrir tanto en las regiones codificadas como en las no codificadas (principalmente en zonas próximas al sitio de corte y empalme que permite eliminar los intrones *–splicing–* y en zonas reguladoras que podrían afectar a la tasa de producción de proteínas). Las mutaciones pueden ser silenciosas y no tener efecto alguno en la proteína resultante o dar lugar a enormes cambios.

Los cambios en los nucleótidos se describen siempre en relación a una secuencia de referencia (*a veces denominada “wild type” o “wt”*) presente en las bases de datos (*como GenBank o Ensembl*). No obstante, algunos cambios pueden ser muy comunes (cerca al 50%) y variables entre distintas poblaciones por lo que resulta confuso establecer cuál es la secuencia de referencia.

Tipos de mutaciones

Podemos dividir las mutaciones en:

1. Mutación puntual

- Si el nuevo triplete (codón) codifica el mismo aminoácido que el original esta mutación es neutra o "silenciosa". Por ejemplo, el codón CUA que podría por una mutación convertirse en CUG, en ambos casos este codón codifica el aminoácido leucina (Leu).
- Si el nuevo triplete codifica un aminoácido diferente del original, tenemos varias posibilidades:
 - Mutaciones de sentido erróneo o alterado (mutación "missense"):
 - El nuevo aminoácido es de un tipo químico similar. Por ejemplo, el triplete GAC (codifica el aminoácido ácido aspártico) que pasa a GAA (codifica el aminoácido ácido glutámico).
 - El nuevo aminoácido es de un tipo químico muy distinto y/o afecta a un sitio especial en la proteína, llevando a cabo o inestabilidad estructural o alteración en la estructura secundaria o inactivación.
 - Mutaciones "sin sentido" (mutación "non-sense"):
 - La mutación cambia el triplete por uno de "señal de parada" de la traducción: UAG, UAA, UGA con la terminación prematura de la proteína (proteína truncada, que será más o menos grave dependiendo de la zona en la que se produzca).

2. Mutaciones de desplazamiento del marco de lectura ("frameshifts")

- Se pueden originar por pérdida o ganancia de un pequeño número de nucleótidos (que no sea 3 o múltiplo de 3), de este modo se produce un cambio total en el sentido del mensaje genético, a partir del sitio de la mutación se sintetiza una proteína distinta, inactiva y a menudo truncada.

Nomenclatura

Otra fuente de confusión es la nomenclatura con la que se designan las mutaciones y los polimorfismos. En estos últimos parece haber consenso (particularmente en los SNPs) y se suelen denominar por los números "rs" o *Reference SNP*, por ejemplo rs2306220 (*Genbank database SNP ID*)⁽⁵⁾.

En cuanto a las mutaciones, estas pueden aludir al ADN (se antepone el prefijo "c." si la secuencia de referencia es la parte de ADN que será codificada, "g." si la secuencia de referencia es ADN genómico) o al posible cambio producido en la proteína (estos datos son deducidos en base a lo observado en el ADN y se colocará el prefijo "p."). Si aludimos al ADN las mutaciones serán nombradas con la posición que ocupa el nucleótido seguido del nucleótido "normal" (el que posee la secuencia de referencia), a continuación el símbolo ">" (como símbolo de sustitución) y después el nucleótido mutado (ejemplo: c.957A>T, a veces incluso nos podemos encontrar en la literatura científica una barra o una flecha como símbolo de sustitución, aunque es una nomenclatura más obsoleta). También podemos encontrar una nomenclatura que aluda al cambio que eventualmente se pueda producir en la proteína; en este caso se coloca el nombre del aminoácido abreviado (Tabla 1) "normal", la posición que ocupa, seguido de la abreviatura del aminoácido al que siguiendo el código genético (Fig. 1) correspondería por la mutación observada, por ejemplo p.Glu6Val indicaría que en el codón 6 se ha sustituido el ácido glutámico (Glu) por una valina (Val). Para los casos en los que el codón sea una señal de parada de lectura se representaría por una "X", por ejemplo p.G542X.

En ocasiones, los cambios son observados en heterocigosis (se observa una mezcla de 2 nucleótidos) utilizando la nomenclatura que aluda a las diferentes mezclas de nucleótidos (Tabla 2).

Para describir las variantes intrónicas se utiliza una nomenclatura que aluda a la posición que ocupe el cambio con respecto al comienzo o final del intrón (tomando como referencia el nucleótido final o inicial del exón más próximo al cambio). Por ejemplo, c.256+1G>T es un cambio en el comienzo 5' de un intrón, mientras que c.257-1G>T es un cambio en el final 3' de un intrón. En la figura 2 se observa la secuencia de nucleótidos y su posterior traducción a aminoácidos y distintos ejemplos con los efectos sobre determinados cambios en los nucleótidos de un exón. En la figura 4 se observa una secuencia de referencia con las regiones no traducidas (5'UTR y 3'UTR), los intrones y los exones, y donde se exponen distintos ejemplos con variaciones.

Como consideración, hay que valorar que en la actualidad hay un conocimiento mucho más exacto de

TABLA 1. Correspondencias entre los aminoácidos y sus códigos.		
Aminoácido	Código (3 letras)	Código (1 letra)
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Ácido aspártico	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Glutamina	Gln	Q
Ácido glutámico	Glu	E
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

Es recomendable llamar a los aminoácidos por su abreviatura de tres letras puesto que si no podría dar lugar a alguna confusión, por ejemplo, con la mutación A60G alguien podría interpretar que en el nucleótido 60 ha habido un cambio de A por G cuando en realidad se trata de un cambio de aminoácido en el codón 60 de una alanina (Ala o A) por una glicina (Gly o G).

la estructura de muchos genes (es posible que hoy se consideren un número distinto de exones en un gen del considerado originalmente). Algunas mutaciones por “tradición” pueden seguir expresándose del modo en que se expresaron en un momento determinado o bien han podido cambiar su nomenclatura adecuándola al conocimiento actual y esto puede originar confusiones al referirse a una misma mutación con distintos nombres.

Las distintas nomenclaturas utilizadas, el conocimiento más profundo de los genes, etc., hacen complicada en ocasiones la búsqueda de información y la

TABLA 2. Correspondencias entre los nucleótidos (bases nitrogenadas) y su relación cuando hay mezcla o heterocigosis.	
Código IUB	
A: adenina C: citosina G: guanina T: timina	Y = T, C
	K = G, T
	M = A, C
	S = G, C
	W = A, T
	B = C, G, T
	D = A, G, T
	H = A, C, T
	V = A, C, G
	N = A, C, G, T
	R = G, A

interpretación, es por ello por lo que se están haciendo esfuerzos para llevar a cabo una nomenclatura recomendada única tanto para los genes (HUGO: Human Genome Organization)⁽⁶⁾ como para las descripciones de las variaciones de secuencia (HGVS: Human Genome Variation Society)^(7,8).

Ejemplos de cambios en exón

- **AAG:** Triplete AAG (número 8) que codifica para el aminoácido Lisina (abreviadamente Lys o K). Si hay un cambio G por A, el nuevo triplete pasaría a ser AAA que igualmente codificaría para lisina. Este cambio sería “silencioso”. La nomenclatura para denominar este cambio sería c.24G>A.
- **GTT:** Triplete GTT (número 11) que codifica para el aminoácido valina (abreviadamente Val o V). Si hay un cambio G por A, el nuevo triplete pasaría a ser ATT que codificaría isoleucina (Ile o I). Este cambio sería de sentido erróneo o alterado (*missense*). La nomenclatura para denominar este cambio sería c.31G>A (junto con el cambio de aminoácido que sería p.Val11Ile).
- **AAA:** Triplete AAA (número 14) que codifica para el aminoácido lisina (abreviadamente Lys o K). Si hay un cambio A por T (en la primera base), el nuevo triplete pasaría a ser TAA, que supondría una señal de parada y la proteína codificada estaría truncada (más corta y en ocasiones no funcional). Este cambio sería una mutación “sin

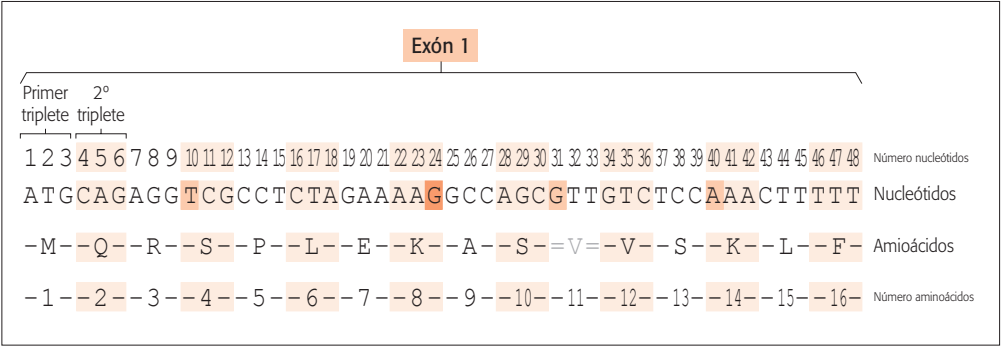


Figura 2. Secuencia de nucleótidos y su correspondiente traducción en aminoácidos que componen un exón.



Figura 3. Desplazamiento del marco de lectura "frameshifts" por delección de la base T en 4 triplete.

sentido" (mutación *nonsense*). La nomenclatura para denominar este cambio sería p.Lys14X (la "X" indica señal de parada en la codificación).

- TCG: Triplete CTA (número 4) que codifica para el aminoácido serina (abreviadamente Ser o S). Si hay una delección de la T, la C pasaría a ser la primera base del nuevo triplete, la G la segunda base y la tercera sería el primer nucleótido (C) del triplete siguiente (número 5), siendo por tanto CGC y codificando un aminoácido distinto (arginina o R). El siguiente triplete sería CTC (leucina o L) y el siguiente TAG que supondría una señal de parada (Fig. 3) y la proteína codificada estaría truncada (más corta y en ocasiones no funcional sin mencionar los aminoácidos distintos que contendría). Estas inserciones o delecciones (*indels*) provocan un desplazamiento del marco de lectura (*frameshifts*). La nomenclatura para denominar este cambio sería c.10delT ("del" indica delección del nucleótido o nucleótidos cuya posición es indicada por el número que lo precede. Si hubiese dos delecciones seguidas, sería descrito como en este ejemplo: c.10_11del o c.10_11delTC. Las inserciones de nucleótidos serían descritas como por ejemplo: c.10_11insA).

Ejemplos de cambios en exones, intrones y regiones UTR (ejemplos a, b, c, d, e)

- (a) c.-14G>C indica una sustitución de G a C en el nucleótido 14 de la región 5'UTR contado desde el codón de iniciación de la traducción.
- (b) c.24G>A indica una sustitución de G a A en el nucleótido 24 de un exón (exón 1).
- (c) c.48+20G>T indica una sustitución de G a T en el nucleótido 20 de un intrón (intrón 1) contado a partir del 48 (último nucleótido del exón 1). Esta nomenclatura se usa hasta mitad del intrón ya que una vez pasada esta zona se cambiará a la nomenclatura (d).
- (d) c.49-5A>C indica una sustitución de A a C en el nucleótido 5 de un intrón (intrón 1) contado hacia la izquierda (dirección 3' a 5') del 48 (último nucleótido del exón 1).
- (e) c.*46T>A indica una sustitución de T a A en el nucleótido 46 de la región 3'UTR contado desde el final del codón de terminación de la traducción.

El desarrollo de secuenciadores más potentes, el abaratamiento de los costes y el empleo de ordenadores con gran capacidad de procesamiento de información, están permitiendo realizar estudios de asociación en el genoma completo (*Genome Wide*

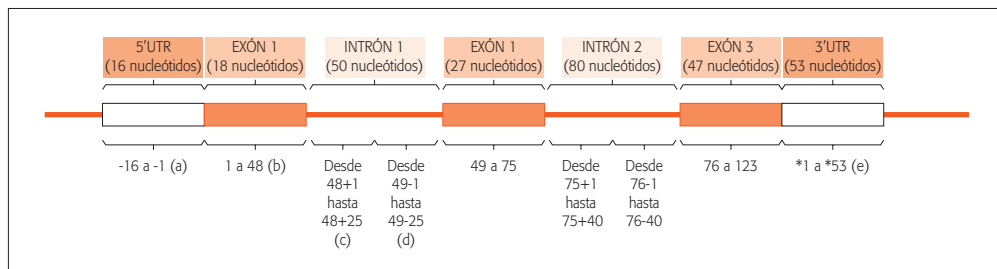


Figura 4. Estructura de una secuencia de referencia con las regiones 5'UTR y 3'UTR (*UnsTranslated Region* o regiones no traducidas), los exones y los intrones.

Association Studies –GWAS–), en los que se compara la dotación genética de un amplio grupo de individuos afectos con la de la población general.

Mediante este método se han detectado asociaciones entre el cromosoma 17q21 ORMDL3 y el inicio precoz del asma⁽⁹⁾, así como una relación entre el gen que codifica la expresión de las quitinasas y la hiperreactividad bronquial⁽¹⁰⁾. En niños americanos de ascendencia europea se ha detectado en el cromosoma 1q313 un gen (DENND1B) que codifica la expresión de una proteína que interactúa con TNF α y se expresa en las células dendríticas y NK, y que tiene relación con la susceptibilidad al asma.

Del mismo modo, otros estudios han determinado la existencia de asociaciones entre asma y otros genes que codifican la expresión de distintas interleuquinas (IL1R/IL18R1; ILR6; IL33; IL2RB). Por otra parte, también se han encontrado evidencias de la asociación entre algunos SNPs (GLCC11) y la respuesta a glucocorticoides inhalados⁽¹¹⁾.

En modelos animales, se puede manipular la expresión de determinados fenotipos, para estudiar la reactividad de la vía aérea frente a estímulos como la metacolina. Mediante este sistema se han identificado varias regiones del genoma relacionadas con la hiperreactividad de la vía respiratoria⁽¹²⁾.

Por otra parte, no se ha desarrollado aquí la relación que se encuentra entre algunos de los genes comentados más arriba y algunos aspectos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades respiratorias. Ante este cúmulo de datos, muchas veces sorprendentes y en ocasiones discordantes, cabe preguntarse si es correcto el enfoque que estamos haciendo para el estudio de los determinantes genéticos de la enfermedad.

Tal vez sería más correcto enunciar que no existe una "Genética del Asma" como tal, como no existe una genética de la EPOC⁽¹³⁾ ni de otras enfermedades entendidas como entidades nosológicas concretas.

Existen alteraciones genéticas y epigenéticas que condicionan en mayor o menor medida los procesos inflamatorios, los mecanismos de reparación celular y otros procesos de regulación biológica, que cuando confluyen dan lugar a fenotipos más o menos complejos que caracterizamos como entidades nosológicas o enfermedades.

Es posible que haya que ir cambiando conceptos profundamente arraigados en la literatura médica. A la luz de los conocimientos actuales, se puede entender que el tratar de encajar los datos de los estudios genéticos en el marco de las entidades nosológicas clásicamente definidas como enfermedades, esté introduciendo un factor de confusión añadido a la ya de por sí compleja tarea de entender la herencia genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antonarakis SE. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. Hum Mutat. 1998; 11: 1-3.
2. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. Hum Mutat. 2000; 15: 7-12.
3. Ogino S, Gulley ML, den Dunnen JT, Wilson RB; The Association for Molecular Pathology Training and Education Committee. Standard mutation nomenclature in molecular diagnostics: practical and educational challenges. J Mol Diagn. 2007; 9: 1-6.
4. GenBank Database. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
5. Nomenclature for the description of sequence variations. Disponible en: <http://www.hgvs.org/mutnomen/>

6. HUGO Gene Nomenclature Committee. Disponible en: <http://www.genenames.org/>
7. Human Gene Mutation Database. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
8. Ensembl. Disponible en: <http://www.ensembl.org/index.html>
9. Moffatt MF, Kabisch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007; 448: 470.
10. Ober C, Tan Z, Sun Y, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1682.
11. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1173.
12. Leaves NI, Bhattacharyya S, Wiltshire S, Cookson WO. A detailed genetic map of the chromosome 7 bronchial hyper-responsiveness locus. *Eur J Hum Genet*. 2002; 10: 177.
13. Bossé, Y. Updates on the COPD gene list. *Int J COPD*. 2012; 2: 607-31.