

藥物基因研究學在氣喘治療上的角色

熊得志 羅君禹^{1,2} 賴祐德 黃建達^{1,2}

天主教聖保祿修女會醫院 內科部胸腔內科

¹林口長庚紀念醫院 胸腔內科系

²長庚大學醫學院

摘要

氣喘是一種慢性呼吸道炎性反應的疾病。主要治療的藥物，包括急性緩解與長期控制藥物。依據GINA氣喘治療指引，以控制狀態為基礎的升降階治療原則，大多數的病患多能得到不錯的治療成果，但臨床上仍有少數病患無法達到治療指引定義的控制狀態，其中一項可能的因素是藥物基因變異。乙二型腎上腺受體基因當中有三個主要具編碼的基因多型性(polymorphism)，位在密碼子(codons) 16, 27, 164。氣喘病人具有密碼子16 同型合子(homozygotes) Arg/Arg基因型，會對短效乙二型擴張劑治療的反應有較差的表現。少數病人會對類固醇的反應較差，產生類固醇抗性，這是因為在類固醇接受體基因(GR/NR3C1)上產生了突變或基因多型性。相反地，在CRHR1基因變異，則會增加對吸入性類固醇的反應。在ALOX5與LTC4S基因突變的病人對白三烯素調節劑的反應下降。CYP1A2(-2964[G/A])基因多形性，會造成茶鹼的清除率下降，可能產生毒性。T 314 allele突變，則會造成組織胺甲基轉換酶(histamine N-methyltransferase)活性降低，減少組織胺分解，進而造成氣管收縮。將藥物基因研究學運用到臨床治療上，最需要的考量是經濟效益。目前藥物基因研究學在臨床上的運用仍不可行。但瞭解氣喘基因多型與治療上的反應差異將可以提供臨床醫師更多治療的方向。因此，當臨床醫師調整氣喘治療藥物組合以期達到症狀與惡化的控制時，這些觀念應銘記在心。

關鍵詞：氣喘 (Asthma)
藥物基因研究學 (Pharmacogenetics)
基因多型性 (Polymorphism)
治療 (Treatment)

前言

氣喘本身是一種慢性呼吸道發炎性疾病。針對氣喘的治療，目前有非常多的藥物可供選擇，以控制狀態為基礎(表一)的氣喘治療原則(圖一)也在Global Initiative for Asthma (GINA)指引的推廣下得到相當好的成果¹。但是，在治療

的過程中，常常會發現，同樣劑量的藥物給不同的病人，有些病人對藥物的反應並不是很好，有些卻可達到很好的控制。針對此點，在西元2001年，完成了人類基因圖譜後，以基因為基礎的治療已逐漸在臨床的醫療中，占有一席之地。不論是在C型肝炎，精神分裂症，白血病，

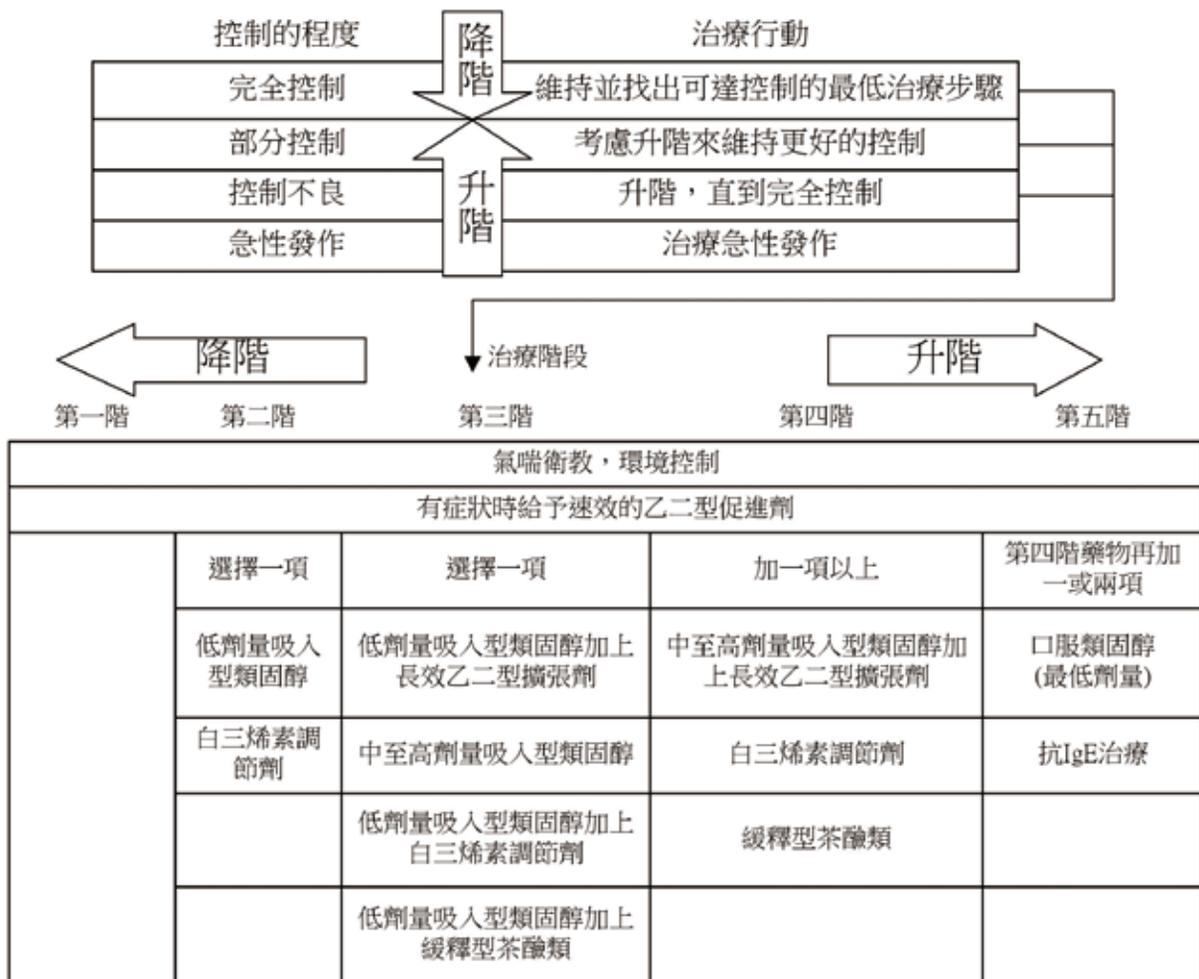
表一：氣喘控制程度

表現	完全控制 (包含下列項目)	部分控制 (任一週中有任一項出現)	控制不良
日間症狀	無(一週少於兩次)	每週大於兩次	在任一週中，存在
對日常活動的限制	無	有	三項或三項以上
夜間症狀/夜間醒來	無	有	
需要緩解藥物治療	無(一週少於兩次)	每週大於兩次	
肺功能(FEV1 or PEF) ³	正常	<80%預測值或個人最佳值	
急性發作	無	每年大於一次 ¹	任一週中出現 ²

- 一旦產生急性發作，需即刻檢視氣喘維持藥物是否適當
- 任一週中產生急性發作，即代表當週為氣喘控制不良
- 肺功能對五歲以下孩童不可靠

Reference: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2007): Global Initiative for Asthma (GINA)

圖一：以完全控制為基礎的治療
針對大於五歲的小孩，青少年及成人



Reference: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2007): Global Initiative for Asthma (GINA)

攝護腺癌，肺癌及乳癌，都在我們對致病基因的瞭解後，在其治療上產生了極大的進展²。在氣喘研究上，致病基因的相關性也日漸被重視，如RANTES and ADAM33基因多形性與瀕死性氣喘的發生或肺功能的快速下降有關連性^{3,4}。近來的研究也顯示基因多型性是決定氣喘是否容易受環境空氣污染影響的一項重要因素，特別是CD14、TLR-2與4、glutathione S-transferase和TNF- α 多型性基因^{5,8}。

在臺灣，目前針對氣喘的研究多集中在疾病促進因子上。有五個主要與氣喘感受度有關的基因已辨識出來，包括A desintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33), dipeptidyl peptidase 10 (DPP10), plant homeodomain zinc finger protein 11 (PHF11), SET domain, bifurcated 2, G-protein related receptor for asthma (GPRA) and serine protease inhibitor Kazal type 5 (SPINK5)⁹。而環境因素也會影響基因的表現及氣喘的表現。對臺灣的青少年，也有數篇文章探討Glutathione S-transferase的P1基因(GSTP1)和M1基因(GSTM1)的基因多型性與其和環境的交互作用^{7,10,11}。在帶有GSTP1 Ile-105同型合子的青少年，其診斷氣喘的比例較另一Val-105同型合子為高¹⁰。另外，在regulation upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES)-28C/G的基因多型性在本國幼童中，會和氣喘發作的嚴重度有關，其可代表致命氣喘發作的一個遺傳危險因子⁴。在瀕致命性氣喘的本國孩童中，其具有Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper 2 cells (CRTH2) 1651G的頻率，相較輕至中度氣喘病患相比，顯著增高。而且，CRTH2 1651G的單核苷酸變異也同時具有更高程度的氣管高反應性¹²。在臺灣，乙二型接受體在Arg16的同型合子或Gln27Glu的青少年氣喘病人，他們的血中嗜伊紅性白血球的增加，可以預測肺功能會具有顯著的下降¹³。另外，針對南台灣的小兒科氣喘病患，有關Eotaxin 1基因多型性上，與Ala23同型合子或Ala23Thr異型合子相比，Thr23同型合子可降低Eotaxin 1濃度，並對氣喘病患提供保護的作用¹⁴。我們最近的研究發現，母質金屬蛋白酶 [matrix metall-

oproteinases (MMP) -1] 1G基因型與持續呼吸道阻塞之慢性穩定氣喘病人有相關。當中1G/2G基因型與持續呼吸道阻塞最為相關。我們認為，母質金屬蛋白酶多型性基因會影響到蛋白酶的表現進而影響到氣道的修復與肺功能¹⁵。

依據GINA氣喘治療指引，以控制狀態為基礎的升降階治療原則，大多數的病患多能得到不錯的治療成果。然而氣喘治療指引，並無法通用於所有的病人，約有四分之一的病患仍無法達到治療指引定義的控制狀態¹⁶。這原因很多，基因的變異是其中的一個可能因素，它會影響到治療的反應。雖然藥物基因研究學的進展仍不成熟，但氣喘基因多型性(polymorphism)與治療上的反應差異將可以提供臨床醫師在治療氣喘的新方向。

氣喘診斷與治療計劃

隨著科技的發達，各種污染源增加，氣喘在國人的盛行率逐年增加，在台北市，成人氣喘盛行率約7.8%¹⁷。氣喘不論其嚴重度，是一種慢性呼吸道炎性反應的疾病，病生理學上包括呼吸道的炎性反應、呼吸道過度敏感反應和呼吸道氣流阻滯，並且導致四種型態的氣流阻滯，分別是急性支氣管收縮、氣道壁水腫、慢性痰塊形成以及氣道壁變形。氣喘因為是慢性呼吸道炎性反應的疾病，即使臨床無症狀時仍然有上皮細胞脫落、發炎細胞持續浸潤、與呼吸道平滑肌增生的發炎現象。如果不給予積極治療，任由呼吸道反覆的發炎，長期下來會產生呼吸道永久的變型，也就是所謂的呼吸道重塑(airway remodeling)，這會使得後續的治療變的更加困難^{18,20}。

氣喘的診斷包括臨床上詳細病史，理學檢查。常見症狀包括反覆的呼吸困難，胸悶，咳嗽，哮鳴聲尤其是半夜才發作。運動，感冒後，空氣污濁，氣候改變，過敏原暴露，情緒，月經，也常會加重症狀。病患常有氣喘家族史或過敏史。肺呼吸功能測驗可見肺功能已有異常而且對支氣管擴張劑有明顯反應(用力吐氣一秒量增加12%以上)。若無法確定診斷，肺功能激發試驗檢查可以確定呼吸道是否有過度敏感的現象，氣喘患者幾乎一定會有陽性反應且(PC20)數值偏低。

測量血液中的 "嗜伊紅球陽離子蛋白", 篩選過敏原, 血液中的 "E型球蛋白" 可以評估病患過敏的狀況'。

根據GINA指引, 治療氣喘的目標包括:(一)最少的日間症狀發生;(二)維持正常的日常活動, 包括運動;(三)最少的夜間發作;(四)無需使用緩解氣管擴張劑來控制症狀;(五)維持幾近正常的肺功能, 早晚肺功能或尖峰吐氣流速差異小於10%;(六)防止氣喘惡化發作, 無需急診治療。為達到這些目標, 則有賴完整性的治療包括適當的藥物治療療程與完整的衛教。主要治療藥物包括急性緩解治療(reliever)與長期控制藥物(controller), 急性緩解治療藥物以吸入型速效型支氣管擴張劑(rapid-acting bronchodilator)為主。控制藥物包括吸入型類固醇類(inhaled corticosteroid)、白三烯素調節劑(leukotriene modifier)及各種長效型支氣管擴張劑(inhaled long-acting beta2-agonist)。根據GINA指引, 氣喘控制結果評估為完全控制、部分控制與控制不良(表一), 根據此評估再進一步做升降階治療(圖一)^{1,21}。一次的氣喘急性發作往往需要二至三個月的治療才能改善呼吸道細胞的完整性。因此氣喘一旦不穩定, 至少需三個月才能改變藥物治療的劑量或種類, 而所需的治療時間常常至少需要十二個月。因此氣喘病患應有系統地接受階段性的治療, 此外透過病患衛教, 提供相關資訊和訓練, 使病患與家屬能掌控氣喘並依據藥物治療計畫自行調整, 達到自我照護能力(氣喘格網, www.medicalgrid.org)。

基因變異與氣喘藥物治療反應 乙二型支氣管擴張劑 (Beta 2-agonist)

氣管的平滑肌細胞有乙二型腎上腺受體(beta2-adrenoreceptor)基因的表現, 而且會因內生性兒茶酚胺(catecholamine)或外來的誘導而產生氣管擴張的作用。這個基因位在染色體5q31-32, 有數種基因多型性(polymorphism)曾被報告。當中有三個具編碼的基因多型性, 位在密碼子(codons) 16, 27, 164, 已有不少的研究探討(Arg 16 Gly, Gln 27 Glu, Thr 164 Ile)²²。有關Arg-Gly 16與Gln-Glu 27的多型性, 目前的資料

顯示其在功能反應上產生改變, 呈現downregulation profiles。而較罕見的Thr-Ile 164多型性, 則被發現在與藥物的結合能力上及adenylyl cyclase的活化上產生變化。另外還有許多的單核苷酸基因變異(single nucleotide polymorphism, SNP)存在基因的編碼區域或在基因組旁的區域, 都和乙二型支氣管擴張劑有關²。

目前絕大多數的研究都集中在密碼子 16, 指的是在乙二型腎上腺受體的基因編碼第16個胺基酸, 有arginine 的同型合子(homozygotes) Arg/Arg, glycine的同型合子 Gly/Gly, 或異性合子(heterozygotes) Arg/Gly。估計約有15%的人類(白人當中約16%, 在黑人中約占 20%)^{23,24}屬於Arg16同型合子。位在乙二型腎上腺受體的密碼子16的Arg/Arg genotypes基因型, 會使得氣喘病人的疾病嚴重度和對治療的反應有不同的表現。在Arg16同型合子的病人, 以albuterol所誘發的FEV1變化會比Gly16同型合子的病人, 產生更快且更高(18% vs 4.9%, $p < 0.03$)的增加²⁵。在針對269位氣喘患者的長期肺活量計評估中, 以180mcg albuterol作為誘發, 具Arg16同型合子的患者, 較Gly16同型合子, 具有更高(5.3倍)數量的患者對FEV1有反應(>15.3%的增加)²⁶。相反地, 在一篇回溯性的分析研究, 探討使用salbutamol 和salmeterol對115位輕至中度氣喘的病人, 有關密碼子 16和27多型性與臨床預後的關係, 發現Arg16同型合子在使用salbutamol時會比對照組出現更頻繁的急性發作(1.91 versus 0.81, $p = 0.005$)。而在Arg/Gly異性合子或Gly16同型合子中並無顯著的治療上差異²⁷。

另外針對Arg16同型合子, 在使用更長期間的乙二型支氣管擴張劑治療, 其治療效果會愈來愈低, 而且, 在使用短效乙二型支氣管擴張劑時, 急性發作的危險性也會升高^{27,28}。另一研究顯示在Arg16同型合子患者, 一旦不再使用短效乙二型支氣管擴張劑, albuterol, 作為急性發作緩解吸入用藥, 而以ipratropium bromide取代時, 其尖峰流速(PEFR, Peak Expiratory Flow Rates)會上昇。Gly16同型合子則是使用乙二型支氣管擴張劑治療時, 反應佳, 但是一旦不再使用時, 其反應則變差。在規則使用albuterol的

表二：與治療氣喘相關的藥物基因治療研究結果

藥物種類	突變	效果
乙二型支氣管擴張劑 (Beta2- agonist)	位置16上的Arg/Arg同型合子	<ul style="list-style-type: none"> ■增加對albuterol的急性反應 ■造成急性發作的頻率增加 ■在使用短效乙二型擴張劑長期治療下，反應會愈來愈差 ■一旦不再使用短效乙二型擴張劑，尖峰流速會再增加
白三烯素反應調節劑 (Leukotriene response modifier)	LTC4S突變 ALOX5突變	<ul style="list-style-type: none"> ■減少 Zafirlukast 的反應 ■使用Zafirlukast, FEV1會下降 ■減少 Zafirlukast 的反應
類固醇(Glucocorticoids)	GR/NR3C1突變 GR的表現增加 CRHR1變異	<ul style="list-style-type: none"> ■產生類固醇抗性 ■吸入性類固醇具降低肺部細胞釋放發炎細胞激素的能力變差 ■增加對吸入性類固醇的反應
茶鹼(Theophylline)	CYP1A2 (-2964[G/A])	■減少清除率，可能產生毒性
組織胺(Histamine)	組織胺甲基轉換酶 (Histamine N-methyltransferase)T 314allele	■增加氣管收縮

Reference: J Manag Care Pharm. 2007; 13(6): 497-505.

Gly16同型合子病人，早晨尖峰流速 (PEFR)比對照組增加了14L/min。然而 Arg16同型合子在與不使用albuterol的對照組比較下，其早晨尖峰流速(PEFR)則是下降的 (-10L/min)。兩相比較下，兩種基因型在治療上產生的差距為-24 L/min²⁸。因此，須要避免長期使用短效乙二型支氣管擴張劑來治療Arg16同型合子的氣喘病患。

最近在美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, US)根據Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial²⁹也提出警告，在長效型乙二型支氣管擴張劑(LABAs)的使用下，有少部分的氣喘病人會增加急性發作的頻率，甚至死亡率。回溯性的資料也顯示，不論是否有使用吸入性類固醇，在Arg16同型合子的病人使用LABAs是屬於比較不理想的^{24,30}。因此對Arg16同型合子而言，在臨床上若規則使用不論短效或長效型乙二型支氣管擴張劑，皆會產生相對不佳的結果。但在Blecker的研究中，以氣喘指引的治療建議，同時加入LABAs與吸入性類固醇，Arg16與Gly16則呈現相似的反應³¹。也許，在使用LABAs的反應上，用種族來源不同，也許至少可部分解釋臨床結果的不同。然而在詳細機轉仍不明確下，在Arg16同型合子基因帶原者身上，使用LABAs仍存在一些有爭議的資料。

目前針對Ile164的研究，大多在探討心衰竭病人的存活率及對血管反應的不同。在Ile164，雖只占了白人當中的3%³²，但是此一變異會使得與adenyl cyclase結合能力降低，而使得某些如salmeterol的ligand與此beta-2接受體的結合時間縮短，致使接受體活化的期間也縮短。

類固醇(Glucocorticoids)

在氣喘的治療中，類固醇扮演了抗發炎的角色。它與細胞內的類固醇接受體(glucocorticoid receptor, GR)結合，形成複合物。這一複合物進入細胞核，調節基因表現，減少促發炎蛋白(proinflammatory protein)的轉錄，並增加抗發炎蛋白(anti-inflammatory protein)的轉錄。類固醇並且也會增加beta-2 和 muscarinic 接受體的轉錄。此一種轉錄的增加會使得氣管調節從迷走神經引致的氣管收縮，而轉至交感神經致的氣管放鬆。

在氣喘的治療中，仍有少數的病人會對類固醇的反應較差，而表現出持續的呼吸道症狀，夜間的發作，持續的氣管阻塞及發炎^{33,34}。在氣喘病人中的分布，從5~10%，一直到嚴重氣喘病人當中的35%，都有人報告過，而非裔美國人可能因種族傾向的關係而比例更高^{33,35}。

在對類固醇產生抗性的病人中，有些會在前發炎轉錄因子AP-1 和NF- κ B的活性上產生異常²²。AP-1 和NF- κ B都作用於引導其他細胞激素(Cytokine)，細胞激素接受體，和細胞附著分子(cell adhesion molecules)的轉錄。很多產生類固醇抗性的例子是因為在類固醇接受體基因(GR/NR3C1)上產生了突變或基因多型性³⁶。NR3C1位在染色體5q31，且包括10段exon，共計777個胺基酸。在NR3C1基因上目前總共發現了15個missense, 3個nonsense, 3段frameshift, 1段splice site, 2個alternative spliced mutations。這些都認為與類固醇抗性有關³⁶。

有兩種天然的NR3C1的isoforms存在：1. GR α (具功能性和2. GR β (不具結合能力)。類固醇和GR α 的複合物可以直接或間接地藉由與特定DNA位置結合或透過轉錄因子的活化，來改變基因轉錄。GR α 可抑制促發炎物質(proinflammatory mediators)，增加抗發炎物質(anti-inflammatory mediators)。GR β 則被認為是類固醇功能的內生抑制物(endogenous inhibitors)。在任一isoform中，表現能力的不協調，可能會增加類固醇抗性的危險性。而類固醇的合成又受到介白質(interleukin)的影響非常強。所以因為介白質的基因多型性而使其表現受影響，也會使氣喘病人對類固醇的反應降低^{37,38}。

目前，在氣喘病人對類固醇產生抗藥性(steroid-resistant, SR)可暫分為兩型。第一型約占> 95%的病例，為細胞激素引起，與GR β 的表現增加有關。第二型只占了< 5%的病例，主因GRs的數量太少。第一型SR常表現出嚴重的副作用，包括腎上腺功能抑制和Cushingoid表現。第二型SR則是廣泛的原發性皮質醇抗性(primary cortisol resistance)，且不會產生類固醇相關的副作用³⁴。

Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 (CRHR1)，是一個接受體，傳達促腎上腺皮質激素ACTH的釋放。而在CRHR1的基因變異，會在使用吸入性類固醇時的肺功能得到改善。平均的FEV1增加在CRHR1同型合子基因變異下為13.7%，而在同型合子非基因變異下為5.5%³⁹。

白三烯素反應調節劑 (Leukotriene response modifier)

在氣喘病人的氣管中，白三烯素(leukotriene)最主要是來自被活化的嗜伊紅性白血球(eosinophil)和肥大細胞(mast cell)所釋放。白三烯素可以增加微血管通透性，調節傳入神經纖維訊號，刺激黏液釋放，減緩黏液輸送，並且會減少呼吸道纖毛運動。

抑制白三烯素的合成可以藉由抑制5-脂肪氧化酶(5-lipoxygenase, 5-LO, ALOX5)或是藉拮抗白三烯素接受體(cysteinyl leukotriene receptor)來達到抑制白三烯素的作用。一開始對在這方面的研究是在ALOX5基因對5-LO抑制劑的藥物反應上。ALOX5基因位在染色體10q11.2，其轉錄調節會需要依賴位在promoter區域上的一段SP1以及early growth response protein 1 (Egr-1)，兩者皆為zinc-finger的轉錄因子。變異的SP1/Egr-1基因型，會使得轉錄能力下降，進而使轉譯產生ALOX5下降，使得對5-LO的抑制劑的效果變差⁴⁰⁻⁴²。因此在ALOX5的promoter區域上的基因多型性，決定了對藥物的治療結果。

白三烯素C4合成酶(leukotriene C4 synthase, LTC4S)的promotor多型性是另一較受注意的項目。有很多的LTC4S promotor單核苷酸變異已被瞭解，只是與氣喘治療的關聯並不明顯。較受到矚目的是LTC4S -444 A/C的單核苷酸變異與白三烯素接受體拮抗劑(Zafirlukast)之間的可能關聯性⁴³。Anderson及其同事針對ALOX5 與LTC4S基因的promoter 區域，作多型性的分析。受試者分為兩組，一組為使用吸入性fluticasone (88mcg bid)，一組為Zafirlukast (20mg bid)，結果發現，具有同型突變，不管是突變在ALOX5或LTC4S，對Zafirlukast的反應皆下降。同時，在此研究中，68位輕度氣喘病人，Zafirlukast對具LTC4S C/C 同型合子的病人並沒有活性⁴³。另一針對慢性，嚴重氣喘的病人研究，有著不同結果。針對使用Zafirlukast 後的FEV1反應，在異型合子或C/C同型合子是增加的，但在A/A同型合子是下降的⁴⁴。產生不同結果的理由仍不明確，或許與不同族群的選擇有關。

其他藥物

Cytochrome p450 (CYP) 1A2 與茶鹼(theophylline)的代謝有關，基因多型性 -2964(G/A) 控制此酶表現，與G/G同型合子的基因型相比，會造成茶鹼的清除率下降。因此，倘若病人在CYP1A2基因的位置 -2964(G/A)是A的情況，其給予茶鹼的劑量須減少，以避免可能的毒性⁴⁵。

組織胺(histamine)在氣喘的病理機轉中是會造成氣管收縮。而存在氣管中的組織胺甲基轉換酶(histamine N-methyltransferase)在將組織胺分解上，扮演了重要的角色。T 314 allele會造成組織胺甲基轉換酶活性降低，影響組織胺分解，進而造成氣管收縮。因此，可在具有T 314 allele的氣喘病患上使用抗組織胺藥物²²。

Eotaxin (CCL11)是一種嗜伊紅性白血球的化學吸引劑(chemoattractant)，在氣喘的病理機轉上有其重要角色。CCL11的基因變異對氣喘病人的總IgE數值是一項重要的因子⁴⁶，可能藉著對IgE接受體的效果而去影響藥物對人體的反應。Omalizumb是一個合成的抗IgE抗體，可用來治療IgE數值上升的氣喘病人。理論上來說，應可用CCL11的基因型去預測藥物的效果，但目前的研究尚未證實這種可能性。

結論

氣喘的標準治療指引，無法通用於所有的病人，這些原因很多，基因的變異是其中的一項，它會影響到治療的反應。目前氣喘常用藥物中，乙二型支氣管擴張劑、白三烯素調節劑、類固醇，是具有某些特定基因變異，進而顯著影響治療反應。然而，這些會影響治療反應的基因多型性，在病人中常只占了很小一部分。因此，在治療前先進行廣泛性的基因測試，常會徒勞無功。將藥物基因研究學運用到臨床治療上，最需要的考量可能是經濟效益。要達成經濟的效益可以考慮幾個條件：(1)疾病有嚴重的預後，甚至對生活品質上有顯著的影響；(2)藥物反應目前無法監測或不易監測；(3)在基因的變異和臨床預後之間有強烈的相關性；(4)有快速和不昂貴的檢查方法已可使用；(5)具

變異的基因型的頻率相對較高。

總之，雖然目前藥物基因研究學在臨床上的運用仍不可行，但臨床醫師在氣喘病人的治療上，應有此一概念。當調整氣喘治療藥物組合以期達到症狀與惡化的控制時，這些觀念應銘記在心。

參考文獻

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2007): Global Initiative for Asthma (GINA) Available at <<http://www.ginasthma.org>>, 2007.
2. Morrow T. Implications of pharmacogenomics in the current and future treatment of asthma. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 497-505.
3. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 757-60.
4. Yao TC, Kuo ML, See LC, et al. The RANTES promoter polymorphism: a genetic risk factor for near-fatal asthma in Chinese children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1285-92.
5. Buckova D, Holla LI, Schuller M, et al. Two CD14 promoter polymorphisms and atopic phenotypes in Czech patients with IgE-mediated allergy. *Allergy* 2003; 58: 1023-6.
6. David GL, Romieu I, Sienra-Monge JJ, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) reduced:quinone oxidoreductase and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1199-204.
7. Lee YL, Lin YC, Lee YC, et al. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1707-13.
8. Kleeberger SR, Peden D. Gene-environment interactions in asthma and other respiratory diseases. *Annu Rev Med* 2005; 56: 383-400.
9. Huang JL. Asthma severity and genetics in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 158-63.
10. Lee YL, Hsiue TR, Lee YC, et al. The association between glutathione S-transferase P1, M1 polymorphisms and asthma in Taiwanese schoolchildren. *Chest* 2005; 128: 1156-62.
11. Lee YL, Lee YC, Guo YL. Associations of glutathione S-transferase P1, M1, and environmental tobacco smoke with wheezing illness in school children. *Allergy* 2007; 62: 641-7.
12. Huang JL, Gao PS, Mathias RA, et al. Sequence variants of the gene encoding chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) are associated with asthma and differentially influence mRNA stability. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2691-7.
13. Lin YC, Lu CC, Shen CY, et al. Roles of genotypes of beta2-adrenergic receptor in the relationship between eosinophil

- counts and lung function in Taiwanese adolescents. *J Asthma* 2003; 40: 265-72.
14. Wang TN, Chiang W, Tseng HI, et al. The polymorphisms of Eotaxin 1 and CCR3 genes influence on serum IgE, Eotaxin levels and mild asthmatic children in Taiwan. *Allergy* 2007; 62: 1125-30.
 15. Huang CD, Lin SM, Liu WT, et al. Matrix metalloproteinase-1 polymorphism is associated with persistent airway obstruction in chronic asthma in the Taiwanese population. *Journal of Asthma*, June 5, 2008 Accepted.
 16. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
 17. Jan IS, Chou WH, Wang JD, et al. Prevalence of and major risk factors for adult bronchial asthma in Taipei City. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 259-63.
 18. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Allergol Int* 2007; 56: 341-8.
 19. Tagaya E, Tamaoki J. Mechanisms of airway remodeling in asthma. *Allergol Int* 2007; 56: 331-40.
 20. Yamauchi K, Inoue H. Airway remodeling in asthma and irreversible airflow limitation-ECM deposition in airway and possible therapy for remodeling. *Allergol Int* 2007; 56: 321-9.
 21. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-78.
 22. Pignatti PF. Trends in pharmacogenomics of drugs used in the treatment of asthma. *Pharmacol Res* 2004; 49: 343-9.
 23. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75-80.
 24. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 519-26.
 25. Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, et al. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 519-25.
 26. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, et al. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100: 3184-8.
 27. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, et al. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; 55: 762-7.
 28. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364: 1505-12.
 29. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
 30. Lee DK, Currie GP, Hall IP, et al. The arginine-16 beta2-adrenoceptor polymorphism predisposes to broncho-protective subsensitivity in patients treated with formoterol and salmeterol. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 68-75.
 31. Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, et al. Salmeterol response is not affected by beta2-adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 809-16.
 32. Hall IP, Sayers I. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? *Eur Respir J* 2007; 29: 1239-45.
 33. Chan MT, Leung DY, Szeffler SJ, et al. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 594-601.
 34. Leung DY, Spahn JD, Szeffler SJ. Steroid-unresponsive asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 387-98.
 35. Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC, et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma. Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T cell proliferation by glucocorticoids in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1016-25.
 36. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat* 2003; 21: 557-68.
 37. Leung DY, Martin RJ, Szeffler SJ, et al. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 181: 33-40.
 38. Umland SP, Schleimer RP, Johnston SL. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 35-50.
 39. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1353-9.
 40. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999; 22: 168-70.
 41. Silverman ES, Du J, De Sanctis GT, et al. Egr-1 and Sp1 interact functionally with the 5-lipoxygenase promoter and its naturally occurring mutants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 316-23.
 42. In KH, Asano K, Beier D, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997; 99: 1130-7.
 43. Anderson W KC, Edwards L, et al. Effects of polymorphisms in the promoter region of 5-lipoxygenase and LTC4 synthase on the clinical response to zafirlukast and fluticasone. *Eur Resp J* 2000; 16(suppl B): 183S.
 44. Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, et al. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in

- eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 2000; 55 (Suppl) 2: S28-31.
45. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, et al. Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 468-74.
46. Raby BA, Van Steen K, Lazarus R, et al. Eotaxin polymorphisms and serum total IgE levels in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 298-305.

Role of Pharmacogenetics in the Treatment of Asthma

Te-Chih Hsiung, Chun-Yu Lo^{1,2}, Yu-Te Lai, and Chien-Da Huang^{1,2}

Department of Thoracic Medicine, St. Paul's Hospital, Taoyuan, Taiwan;

¹Department of Thoracic Medicine, Chang Gung Memorial Hospital,

²Chang Gung University College of Medicine, Taipei, Taiwan

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Medications for asthma can be divided into two general groups: acute relievers and chronic controllers. The majority of patients with asthma could achieve control by treatment steps as defined by the Global Initiative for Asthma (GINA). However, even treatment fully consistent with current GINA guideline fails to control asthma in some patients. This may be partly due to genetic polymorphisms. There are three major coding polymorphisms of beta-2 adrenoreceptor gene, located in position 16, 27 and 164. Arg/Arg phenotype for codon 16 alters response to treatment and disease severity in patients with asthma. Glucocorticoid resistance in patients with asthma may be due to mutations or polymorphisms in glucocorticoid receptor gene (GR/NR3C1). In contrast, genetic variation in CRHR1 is associated with improved pulmonary function in response to inhaled corticosteroids. Mutations in the promoter region of ALOX5 and LTC4S genes reduce response to leukotriene modifiers. CYP1A2 polymorphism, -2964 (G/A), has been correlated with reduced theophylline clearance and possible toxicity. The T 314 allele for histamine N-methyltransferase results in decreased enzyme activity and possibly also increased bronchoconstriction in asthmatic patients. Economic issues should be considered when applying pharmacogenomics to clinical therapy. It is still not possible to tailor medication for asthma based on pharmacogenomics clinically. However, the impact of genetic variations on response to therapy has the potential to provide physicians more directions of treatment. Thus, when clinicians make modifications of therapeutic regimens for asthma, it is important to keep these concepts in mind. (*J Intern Med* Taiwan 2009; 20:120-128)