

AZ ASZTMA GENOMIKAI HÁTTERE

Szalai Csaba

PhD, Heim Pál Gyermekkórház,
MTA-SE Molekuláris Immunológiai Kutatócsoport
szalaic@freemail.hu

Az asztmáról általában

Az asztma a légutak krónikus gyulladással megbetegedése, amelynek kialakulásában számos gyulladással sejt vesz részt. A gyulladással következtében visszatérően lépnek fel szipóló légzéssel, légszomjjal, mellkasi feszüléssel, köhögéssel járó epizódok, főként éjszaka vagy kora reggel. A tünetek kiterjedt, változó mértékű légúti áramlási nehezítéssel kapcsolatosak, melyek spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására rendszerint reverzibilisek. A asztmások túlnyomó többsége atópiás, és az asztma mellett gyakran allergiás megbetegedések tüneteit is mutatja (például allergiás rhinitis, más néven ekcéma), vagy valamilyen allergénre (például poratka) pozitív bőrreakciót produkálnak. Az allergiás asztma minden életkorban elkezdődhet, de leggyakrabban gyermekkorban indul. A nyugati kultúrához tartozó világban az asztma a leggyakoribb krónikus betegség gyerekekben. A betegség okozta súlyos gazdasági terhet mutatja, hogy egyedül az USA-ban évente 11 milliárd dollárt költenek asztmára (Tattersfield et al., 2002).

Az asztma genetikai szempontból a *multifaktoriális betegségek* közé tartozik. Ez azt jelenti, hogy szemben az „egyszerű egygénés” betegségekkel, mint például a *cysticus fibrosis* vagy a *phenylketonuria*, ahol egyetlen gén meghibásodása okozza a betegséget, a multifaktoriális betegségekre való hajlamot több gén kölcsönhatása eredményezi,

ráadásul a betegség megjelenéséhez nemcsak genetikai, hanem környezeti tényezők is szükségesek (Cookson, 1999).

A fejlett, az ún. nyugati kultúrához tartozó országokban az elmúlt évtizedekben az allergiás megbetegedések, így az asztma előfordulása is jelentősen megnőtt. Így például az Egyesült Királyságban 1964 és 1989 között a diagnosztizált asztma száma megduplázódott, és hasonló változást írtak le Ausztráliában, az USA-ban vagy Új-Zélandon. Magyarországon a nyilvántartott felnőtt évi új betegek száma 1990-ig 3-5 ezer közötti érték, 2002-ben 17 912 volt. Budapesten 1995-ben 104 ezer asztmás gyermeket gondoztak, míg 1999-ben 142 ezret. Legújabb adatok alapján a hazai vidéki városokban a serdülőkornál fiatalabb gyermekekben az asztma előfordulása 4,9 %, míg serdülőkorú fiatalok körében 2,0 %, ami szintén lényeges növekedést mutat az 1993-ban megállapított 0,6 %-os prevalenciaértékhez képest (Herjavec, 2004). Az asztma prevalenciájának növekedése mögött természetesen nem a genetikai háttér megváltozása, hanem a környezeti tényezők játszanak szerepet: a levegő emelkedő szennyeződése, az élelmiszerekben lévő tartósítószer, színezékekanyagok vagy a fokozott gyógyszerfogyasztás.

Az öröklődés vizsgálata

A betegségek örökölhetőségének vizsgálatára a legfontosabb módszerek a *szegregációs analízis*, az *ikerkutatások* és a *founder populációk* vizsgálata. A szegregációs

analízisekben azt vizsgálják, hogy egy adott fenotípus (itt az asztma) a családokon belül együtt öröklődik-e valamilyen genotípussal (genetikai *markerrel*, például bizonyos DNS-variációkkal, polimorfizmusokkal). Az hogy az asztmára és az atópiás állapotra való hajlam öröklődő, legélesebben az ikervizsgálatokból látszik. Az egypetéjű ikreknél az asztma konkordanciája (együttes előfordulása) szignifikánsan nagyobb, mint kétpetéjű ikreknél. Az asztma konkordanciája egypetéjű ikreknél a különböző tanulmányokban 26-75 %-nak adódott. A nagy különbség a két szélső érték között a különböző környezeti hatások miatt van. „Asztmára hajlamosító” környezetben, például egyes angliai városokban, ahol az asztma előfordulása nagyon gyakori, kapták a magasabb értékeket, míg más környezetben, ahol a betegség sokkal ritkábban fordul elő, kapták az alacsonyabbat. Az atópiás hajlam öröklődését támasztja alá az a megfigyelés, hogy az olyan családokban, ahol egyik szülő sem szenved allergiás betegségben, a gyermekeiknél a betegség előfordulási rátája 11-13 %, míg ahol mindkét szülő allergiás, ott a gyermekek 50-70 %-a beteg.

A betegségek genetikai hátterének tisztázásában fontos szerepük van az úgynevezett founder populációk vizsgálatának is. Ezek különböző okokból (földrajzi elszigeteltség, vallási okok) genetikailag zárt populációk, amelyek kisszámú családból alakultak ki (például finnek, észtek, izlandiak, vagy például az Amish és a Hutterite vallási közösségek). Mivel ezek genetikailag sokkal homogénebbek, mint az egyéb populációk, és általában a környezeti hatások is hasonlóak, a genetikai heterogenitásból és az eltérő környezetből adódó zavaró hatások kiküszöbölhetőek.

Számos alkalommal figyeltek meg a betegségre való hajlamban szülői hatást, azaz a *genetikai imprinting* jelenséget. (A genetikai imprinting azt jelenti, hogy a szülőktől

kapott gének nem egyfomán fejeződnek ki az utódokban. Vannak olyan gének, amelyek közül csak az anyai fejeződik ki, és vannak olyanok, amelyek közül csak az apai. Ez egy szigorúan szabályozott folyamat, az ettől való eltérések súlyos betegségekhez vezetnek.) Az atópiára való hajlam kockázata azokban a gyermekekben sokszor nagyobb, akiknek az anyja atópiás. Ennek a jelenségnek a magyarázata jelenleg még nem ismert. A hipotézisek közül van, amelyik a jelenséget az anya–magzat immunológia egymásra hatásával magyarázza a terhesség alatt illetve a szoptatáskor; van, amelyik genetikai imprintinget feltételez, azaz azok közül a gének közül, amelyek az atópiára hajlamosítanak, inkább az anyaiak fejeződnek ki.

A továbbiakban először az asztma genomikai hátterét vizsgáló állatkísérletek segítségével bemutatom azokat a legfontosabb eredményeket, amelyek rávilágítanak azokra a sejtszintű, molekuláris és genetikai folyamatokra, amelyek fontos szerepet játszanak az asztma kialakulásában, majd a humán genomikai vizsgálatok néhány fontos eredményét ismertetem.

Állatkísérletek eredményei

Az állatkísérletek talán legfontosabb eredménye, hogy az egész asztmatikus folyamat kulcsszereplői és karmesterei a *T-sejtek*. Genetikailag manipulált T-sejt hiányos egereken nem lehetett asztmát előidézni. Bármely más sejt (például: B-sejt, hízósejt) vagy molekula (IgE, hisztamin vagy citokinek) hiányában ki lehet váltani asztmát, például szisztémás allergén szenzitivizálással, majd belelegeztetéssel, vagy allergénnel aktivált 2-es típusú *T helper* (Th2) sejt bevitelével. A másik fontos tanulság, hogy a *Th2 irányba eltolódott immunválasz* önmagában is okozhat asztmát. Így a *T-bet* nevű transzkripciósfaktor (olyan kis molekulák, amelyek fontos szerepet játszanak a gének átírásában), amely a Th0 sejtek Th1 irányba történő polarizált

ságáért felelős, kiütése még heterozigóta formában is (amikor még mindig marad egy működő T-bet gén) spontán krónikus asztmát indukált. Ennek magyarázata, hogy ezekben az egerekben a Th1/Th2 egyensúly eltolódik Th2 irányba, és ez önmagában is elég az asztma kiváltására (Finotto et al., 2002). Ezt igazolják a GATA-3 KO egereken kapott eredmények is. A GATA-3 a T-bet ellenpárja, azaz a Th2 irányú polarizálódásért felelős transzkripciósfaktor. Kiütése megakadályozta az allergén-indukálta asztma kialakulását.

Az asztmában az egyik kulcsszereplő a Th2 sejtek által termelt interleukin (IL)-5 (Hamelmann – Gelfand, 2001). Az IL-5 legfontosabb szerepe az *eozinofilek* aktiválása és akkumulációjának erősítése az allergiás gyulladás alatt. IL-5 transzgenikus egereken (itt genetikai manipulációval IL-5 túltermelés folyik) a tüdőben az asztmához hasonló folyamatok indulnak el, míg az IL-5 kiütése véd az asztma ellen. Hasonlóan, anti-IL-5 kezelés teljes mértékben megszüntette az eozinofileknek a légutakba való beáramlását, a peribronchiális eozinofil akkumulációt, és megakadályozta a metakolinnal kiváltható légúti hiperreaktivitás kialakulását. Ezenkívül IL-5-tel IgE vagy IL-4 hiányos egereknek vissza lehetett állítani az asztmára való hajlamot. Mindezek alapján az IL-5 semlegesítése ígéretes terápiás eszköznek tűnt. Ezért volt kellemetlen meglepetés, hogy humán klinikai vizsgálatokban nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket.

Szintén nagyon fontosak a közös receptor alegységgel (IL-4R α) rendelkező IL-4 és az IL-13, amelyek többek között a Th2 polarizálásért felelősek, és átkapcsolják a B-sejteket IgE termelésre. Emellett az IL-13 fokozza a mucustermelést, a légúti hiperreaktivitást és az eotaxintermelést is. Semlegesítése vagy kiütése jelentősen csökkentette az allergén-indukálta asztma tüneteit. Az IL-4 viszont kulcsfontosságú az allergiás válasz kialakulásában. Szerepet játszik az eozinofil infiltrációhoz fontos adhéziós molekula

(VCAM-1) expressziójában, és a hízósejt-differenciálódás egyik kofaktora. Kiütése megakadályozta az asztma kialakulását, bár ezt IL-5 adagolással vissza lehetett állítani.

Az állatkísérletek fontos adatokat szolgáltatottak az IgE szerepéről is. A környezeti allergének hatására megnövekedett IgE-termelés az asztma egyik jellemzője. Az IgE keresztkötődése a nagy affinitású IgE-receptorokon (Fc ϵ RI) a hízósejtek felületén felszabadítja az abban tárolt mediátorokat és citokineket. Ez az azonnali allergiás reakció központi mechanizmusa. Allergén-specifikus IgE-vel történő passzív szenzitizálást követő allergén belelegeztetéssel légúti hiperreaktivitást lehetett egereken kiváltani. Ennek ellenére IgE, sőt B-sejt hiányos állatokon (melyek nem képesek IgE-t termelni) is ki lehetett asztmát váltani, ami bizonyítja, hogy nem feltétlenül szükségesek a T-sejtek aktivációjához. Hasonlóan, az asztmában kulcsfontosságúnak tartott hízósejtekről is bebizonyosodott, hogy nem feltétlenül szükségesek az asztma kialakulásához. A hízósejtek aktiválása bronchokonstriktorok (hisztamin, leukotriének) megjelenéséhez vezet a légutakban, amelyek hozzájárulnak a korai asztmás tünetekhez, sőt közvetlenül ki is válthatják azt. Ezenkívül a hízósejtek több helyen szerepet játszhatnak az asztma késői szakaszának kialakulásában is. Termelnek például IL-4-et és IL-5-öt, angiogén faktorokat, kemokineket (RANTES), amelyekkel erősíthetik a Th2-es immunválaszt és az eozinofilek beáramlását a tüdőbe. Mindezek ellenére, genetikailag módosított hízósejt hiányos egereken is ki lehetett váltani asztmát.

Az állatkísérletek alapján feltételezik, hogy legalább három, egymással részben átfedő mechanizmus vezethet a légúti hiperreaktivitás kialakulásához. Mindegyik feltételezett mechanizmus első kulcs lépése az, hogy az antigén (allergén) aktiválja a naiv Th0 sejteket, amelyek Th2 irányba differenciálódnak. Az első mechanizmus szerint a Th2

sejtek által termelt IL-4 átkapcsolja a B-sejteket IgE termelésre, amelyek hozzákötődnek a hízósejtek felületén található nagy affinitású FcεRI receptorokhoz. Ha ez újból találkozik az allergénnel (amely az IgE-re specifikus), akkor az keresztköti a receptorokon megkötött IgE-ket, amely a hízósejtek aktiválásához és degranulációjához vezet. A környezetbe áramló mediátorok (például: hisztamin és leukotriének) az azonnali allergiás válaszhoz vezetnek, míg a szintén a hízósejtek által termelt, általában Th2-es citokinek (például: IL-4, IL-5) illetve kemokinek elősegítik az eozinofilek infiltrációját, és tovább erősítik a Th2-es immunválaszt, egy öngerősítő folyamatot indítva így el.

A második mechanizmus szerint a Th2 sejtek által termelt IL-5 kiváltja az eozinofilek kiáramlását a csontvelőből és aktiválja azokat. Mivel növeli az eozinofilek érzékenységet különböző, a tüdő epitéliumja által termelt kemokinre (például eotaxin, RANTES, IL-8), az eozinofilek a tüdőbe áramlanak, és ott károsítják az epitélisejteket, és kiváltják a légúti hiperreaktivitást. Legújabb eredmények alapján az is ismert, hogy az eozinofilek nemcsak effektorsejtek, hanem szabályozó szerepük is van, így antigénbemutató sejt-ként elősegítik a T-sejtek proliferációját és a Th2 citokinek termelését, ami szintén egy pozitív visszacsatolást eredményez.

A harmadik mechanizmus IL-4 és IL-5 független, és kulcsszereplője a szintén a Th2 sejtek által termelt IL-13. Ezt a mechanizmust IL-5 KO egereken fedezték fel. Az IL-13 önmagában is ki tudja váltani a légutak mucos túltermelését, a légúti hiperreaktivitást, és erősíti az eotaxin termelését, elősegítve ezáltal az eozinofilek tüdőbe áramlását. Ez az egymás mellett létező három alternatív út magyarázza, hogy miért lehet kiváltani asztmát hízósejthiányos egerekben, miért nem volt hatásos az anti-IL-5, vagy hogyan lehet IgE vagy B-sejt hiányos egerekben légúti túlérzékenységet indukálni allergénnel.

A humán genomikai vizsgálatok eredményei

Eddig tizenhat teljes genomszűrést publikáltak asztmás vagy asztmához kapcsolódó fenotípusokra tizenkét különböző populációban. Az asztma genetikai komplexitására utal, hogy húszt különböző genomterületen találtak asztmára hajlamosító géneket. Mivel ezek a genomterületek általában 10-20 millió bázispár nagyságúak, egyenként több száz jelölt gént is tartalmazhatnak. A következő feladat ezeknek az óriási genomterületeknek a szűkítése, a felbontás javítása, például olyan *microarray*-jel, amely csak ezeken a területeken talált SNP-ket tartalmazza. Eddig genetikai asszociációs vizsgálatokban legalább hetven jelölt gént neveztek meg (Hoffjan et al., 2003).

Az allergiás betegségekre jellemző géneket csoportosíthatjuk a gének funkciója alapján: (I) immunválasz gének, amelyek meghatározzák, hogy például a környezeti allergénekkal szemben milyen specifikus immunválaszt ad a szervezet; (II) nem-specifikus immunválasz gének, melyek a szervezet IgE-termelését határozzák meg; (III) klinikai fenotípus specifikus gének (például asztma, allergiás rhinitis, atópiás dermatitis), melyek a betegség megjelenési formáját befolyásolják.

A következőkben szisztematikusan, kromoszómák szerint azokat az eredményeket emelem ki, amelyek több tanulmányban is konzekvensen szerepeltek, illetve jelenlegi tudásunk alapján jelentősnek tűnnek.

5-ös kromoszóma

Először szegregációs analízissel Amish populációba tartozó családokat vizsgálva találtak genetikai kapcsoltságot az össz IgE szint és az 5q31 régió között, melyet ezután többen is megerősítettek. Mások kapcsolatot találtak a régió és az eozinofil szint között, s az 5q31-33 lett az atópia és az asztma egyik legtöbbet vizsgált régiója. Az 5q31-33 régió több

olyan gént tartalmaz, amely modulálja az atópiás választ. Itt található az IL-4, az IL-13, az IL-5, a CD14 és a GM-CSF génje. Az IL-4 és az IL-13 fontos szerepet játszik a B-sejtek IgE termelésre való átkapcsolásában, míg az IL-5 az eozinofília kialakulását befolyásolja.

Az IL-4 gén közelében elhelyezkedő mikroszatellita marker és a nem-specifikus (össz) IgE szint között szoros összefüggést találtak. A génekben több polimorfizmust is felfedeztek, melyek közül az IL-13 polimorfizmusai asszociáltak emelkedett IgE szinttel és asztmával, míg egyes tanulmányokban az IL-4-589*T homozigotáságot asztmával, rhinitissel és atópiával hozták összefüggésbe.

Polimorfizmust találtak a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) nagy affinitású receptorának (CD14) transzkripciósi starthelye előtt is, amely szintén összefüggést mutatott az össz IgE szinttel. A polimorfizmus megnövekedett sCD14 (szolubilis CD14) szinttel járt. Mivel az atópia prevalenciája és az LPS szint között inverz összefüggés van, ez magyarázhatja a gyermekkori fertőzés és az atópia közötti kapcsolatot.

A β_2 -adrenoceptor (β_2 -AR) a citokin géncsoport mellett helyezkedik el 5q32-es pozícióban. A β_2 -AR több alapvető gyógyszernek is a legfontosabb célpontja (β_2 -agonisták), melyeket akut bronchoconstrictio kezelésére használnak asztmában. Eddig kilenc polimorfizmust találtak, melyek egyforma gyakorisággal fordultak elő asztmásokban és egészségesekben. Ezzel szemben a Gly16 génváltozat az asztmásokon belül gyakrabban fordult elő szteroidfüggő asztmásokban. Szintén gyakrabban fordult elő a polimorfizmus az éjszakai tüneteket mutató asztmásokban. Funkcionális vizsgálatok kimutatták, hogy a Gly16 homozigotáknál jobban csökken krónikus β_2 -agonistákkal való kezelést követően a bronchodilatációs válasz, mint az Arg16 homozigotáknál, viszont hosszú távú β_2 -agonista kezelés az Arg16 homozigó-

táknál válthat ki nagyobb valószínűséggel tüdőfunkció-rosszabbodást.

Az 5q35 pozícióban elhelyezkedő 5-lipoxygenáz gén promoterében található génvariációról kimutatták, hogy befolyásolja az antileukotrién ABT-761 hatását. A leukotrién C4 szintáz promoter polimorfizmusa (-444 A/C) összefüggést mutatott az aszpirin-indukált asztmával, és valószínűleg a kezelésre adott választ is befolyásolja. Az aszpirin-intoleráns asztmásokban az enzim expressziója hízősejtekben és eozinofilekben ötszörös, ami emelkedett ciszteinil leukotrién termeléssel jár. Valószínűleg ez lehet a magyarázata, hogy ezek a betegek különösen jól reagálnak ciszteinil leukotrién receptor antagonistákkal kezelésre (például montelukast).

A legutóbbi vizsgálatok új jelölt géneket találtak az 5q31-33 régióban. A TIM1 és a TIM3 (TIM – T-cell integrin mucin-like) gének olyan receptorokat kódolnak, amelyek befolyásolják a Th2 (TIM1) és a Th1 (TIM3) sejtek kialakulását és működését. Azok a polimorfizmusok, amelyek befolyásolják ezeknek a géneknek az expresszióját, befolyásolhatják a Th1/Th2 egyensúlyt. Érdekes módon a TIM1 a hepatitis A vírus receptora. Ez magyarázhatja azt a megfigyelést, hogy a hepatitis A vírusfertőzés véd az asztma kialakulása ellen. Lehetséges, hogy ha a TIM1 receptort elfoglalja a hepatitis A vírus, az megakadályozhatja a Th2-irányú immunválasz kialakulását.

6-os kromoszóma

A 6-os kromoszómán található MHC régió és az atópia között több tanulmány szoros összefüggést talált, és feltételezések szerint ez az atópia/asztma egyik major régiója. E régió több olyan gént tartalmaz, amely a természetes és a specifikus immunválaszban fontos szerepet játszik (Hakonarson – Wjst, 2001).

Az MHC II. osztályába tartozó gének meghatározóak abban, hogy a szervezet milyen al-

lergénekre ad immunválaszt. Ezt támasztotta alá az az eredmény, hogy a parlagrafű Amb5 allergénjére immunválaszt adó 80 fehér egyén közül 78 (97,5 %) rendelkezett HLA-DR2 és Dw2 (DR2.2) haplotípussal, míg ez az arány a nem-reagálóknál csak 22 % volt (Marsh et al., 1989). Ezután más allergénekre (fű pollenek illetve poratka Der p1 és Der p2) is igazolták, hogy a HLA-D szub régió (DR, DQ, DP; 6p21.3) bizonyos haplotípusai fontos szerepet játszanak az allergénekre adott kóros immunválasz kialakulásában. Általában igaz, hogy minél kisebb egy allergén (azaz minél kevesebb epitópja van), annál inkább azonosítani lehet a HLA-D régióban az immunválaszért felelős haplotípust.

Mind az MHC I., mind a III. osztályába tartozó gének, akárcsak a nem klasszikus MHC gének szerepet játszhatnak az asztma allergiás és nem-allergiás patomechanizmusában. Erre példa a tumor necrosis factor- α (TNF- α), amely egy potens gyulladási citokin, és nagy mennyiségben található az asztmások gyulladós légútjaiban. A TNF α -308A polimorfizmust, amely emelkedett TNF α szintet okoz, több tanulmányban is összefüggésbe hozták asztmával. Ez mutatja, az asztmatikus válasz gyulladós természetű, amely elkülöníthető az atópiától.

Itt utalnunk kell arra, hogy a magyar populáción elvégzett saját eredményeink nem támasztották alá ezeket az eredményeket.

11-es kromoszóma

Több jelölt régió is található ezen a kromoszómán. Már 1989-ben találtak mikroszatellita markerrel kapcsolttságot a 11q13 és az atópia között. Később a nagy affinitású IgE receptor β láncának (Fc ϵ RI- β) génjét lokalizálták erre a régióra. Ez a receptor az elsődleges effektor az IgE azonnali hiperszenzitivitást okozó hatásában. A genetikai kapcsolttság és az atópiával való asszociáció erős anyai hatást mutat, azaz a betegség akkor öröklődik együtt az alléllal, ha a gyermek az anyától kapja.

Az Fc ϵ RI- β génben található polimorfizmust összefüggésbe hozták atópiával, asztmával, bronchialis hiperreaktivitással és súlyos atópiás dermatitissel. Kapcsolttságot találtak a polimorfizmus és a parazitákkal erősen fertőzött ausztrál őslakosok IgE szintje között, ami helminthiasisban a gén védő szerepére utal. Mindezek ellenére a talált Ile181Leu polimorfizmus jelentősége vitatott. Egyrészt funkcionálisan semmilyen változást nem okoz a receptor működésében, másrészt több tanulmányban egyáltalán nem találták meg. Ezek közé tartozik az általunk vizsgált magyar populáció is, amelyben sem asztmásokban, sem egyéb allergiás betegségekben szenvedőkben nem találtuk meg a polimorfizmust.

Egyesek szerint ígéretesebb jelölt a Glu237Gly polimorfizmus, amelyet ausztrál, angol és japán populációkon is kapcsolttságot találtak asztmával és bronchialis hiperreaktivitással.

Ugyanebben a régióban található CC16 gén, amelyben az első exon nem-kódoló régiójában találtak egy polimorfizmust (a 38-adenin változott guaninné). A polimorfizmus homozigóta formában 6,9-szeres, heterozigóta formában 4,2-szeres asztma-kockázatsökkenést okozott, összehasonlítva a publikált (vad) szekvenciára homozigótákkal.

Több populáción is kapcsolttságot találtak az asztma és a 11-es kromoszómán egymás mellett található ETS-2 és ETS-3 gének között. Ezek a gének epitélium-specifikus transzkripció faktorokat kódolnak, a légutak epitéliumában találhatóak és feltehetően több ott található gén expresszióját erősítik vagy csökkentik.

12-es kromoszóma

Kapcsolttsági analízisek ezt a kromoszómát mind az atópiával, mind az asztmával összefüggésbe hozták. A 12q14.3-q24.1 régióban található az interferon- γ génje, amelyik az IL-4 aktivitását gátolja, a STAT6 citokin jelátvi-

telben szerepet játszó transzkripció faktor, az őssejt faktor (SCF), amely az IL-4 termelésben játszik szerepet, és a nukleáris faktor Y β alegysége (NFY- β) amely az IL-4 és a HLA-D gének transzkripcióját növeli. Itt található a neuronális NO szintáz génje is, amelyben több polimorfizmust is kapcsolatba hoztak az asztmával. A NO (nitrogén-monoxid) fontos szerepet játszik a légúti homeosztázis fenntartásában, és a gyulladási folyamatok szabályozásában, valamint értágító hatású.

16-os kromoszóma

Többen is találtak kapcsoltságot a 16p21 lókusztban található marker és az atópiás fenotípus között. A legjelentősebb jelölt gén ebben a régióban az IL-4 receptor (IL-4R). Az IL-4R az α alegységén keresztül nemcsak az IL-4, hanem az IL-13 kötésében és funkciójában is közreműködik, így fontos szerepet játszhat az allergiás betegségekben. A génben több SNP-t is találtak, melyek közül az Ile50Val az extracelluláris doménben helyezkedik el, és hatására a receptor erősebben köti az IL-4-t. A Glu576Arg polimorfizmus a jelátviteli intermedierekhez való kötődést változtatja meg. Mindkét esetben a receptor felerősödött jelátvitelét tapasztalták. A vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az 576-os arginin atópiára hajlamosító hatása domináns, míg az 50-es valin autoszomális recesszív öröklődést mutat. Az egyik vizsgálatban a Glu576Arg polimorfizmust nemcsak asztmára hajlamosított, de a polimorfizmussal rendelkező asztmásokban a betegség tünetei súlyosabbak is voltak, így betegségmódosító hatása is lehetséges ennek a génváltozatnak.

17-es kromoszóma

Több etnikumban is találtak kapcsoltságot az asztma és a 17-es kromoszóma között, míg egyéb allergiás betegséggel ilyen összefüggést nem találtak. Több jelölt gén van ezen a kromoszómán, de közülük kiemelkedik a 17q11.2 pozícióban található kemokin

gencsoport. A kemokinek kemotaktikus citokinek, melyek lényeges szerepet játszanak a leukocitáknak a gyulladás helyére történő vonzásában. Mind állat-, mind humánkísérletekkel igazolták a kemokinek szerepét az allergiás betegségekben. A RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) kemokinnek fontos szerepet tulajdonítanak mind az atópiás dermatitisben, mind asztmában. A RANTES promoterében két polimorfizmust is találtak, amelynek hatására a RANTES expressziója megnő. Ezek közül a RANTES-403A polimorfizmust hozták összefüggésbe atópiás dermatissal és asztmával.

Magyar asztmás gyermekek vizsgálatában nem volt összefüggés a RANTES promoter polimorfizmusok és az atópiás dermatitis vagy az asztma között. Ezzel szemben a monocita kemoattraktáns fehérje-1 (MCP-1) -2518G allél az asztmás gyermekekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint az egészséges vagy a nem-asztmás allergiás gyermekekben (Szalai et al., 2001).

Zárszó

Az elmúlt néhány évben nagymértékben fejlődött tudásunk az allergiás gyulladásos folyamatok genomikai szabályozásának megismerésében. Ennek ellenére nagyon messze vagyunk még tudásban attól, hogy az asztma genomikai hátterét megértjük. A rendelkezésre álló információk (emberi és a modellállatok genomális szekvenciái), az egyre fejlődő módszerek (microarray, DNS szekvenálás, transzgenikus állatok) és az ilyen komplex mechanizmusok megfejtéséhez nélkülözhetetlen bioinformatika valószínűsíti, hogy a probléma megoldásához egyre közelebb kerülünk, és az eredményeket felhasználhatjuk az asztma kezelésében, esetleg megelőzésében.

Kulcsszavak: *asztma, genomika, génasszociáció, IL-4, IgE, MHC*

IRODALOM

- Cookson, William (1999): The Alliance of Genes and Environment in Asthma and Allergy. *Nature*. 402, B5–B11.
- Finotto, Susetta – Neurath, M. F. – Glickman, J. N. et al. (2002): Development of Spontaneous Airway Changes Consistent with Human Asthma in Mice Lacking T-bet. *Science*. 295, 336–338.
- Hakonarson, Hakon – Wjst, Matthias (2001): Current Concepts on the Genetics of Asthma. *Current Opinion in Pediatrics*. 13, 267–277.
- Hamelmann, Eckard – Gelfand, Erwin (2001): IL-5-induced Airway Eosinophilia- the Key to Asthma? *Immunological Reviews*. 179, 182–191.
- Herjavec Irén (szerk.) (2004): *Légúti allergológia. Asthma és társbetegségei*. Melania, Budapest
- Hoffjan, Sabine – Nicolae, D. – Ober, C. (2003): Association Studies for Asthma and Atopic Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *Respiratory Research*. 4, 14.
- Marsh, D. G. – Zwollo, P. – Huang, S. K. – Ghosh, B – Ansari, A. A. (1989): Molecular Studies of Human Response to Allergens. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*. 320, 271–277.
- Szalai Csaba – Kozma G. T. – Nagy A. et al. (2001): Polymorphism in the Gene Regulatory Region of MCP-1 is Associated with Asthma Susceptibility and Severity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 108, 375–381.
- Tattersfield, Anne E. – Knox, A. J. – Britton, J. R. – Hall, I. P. (2002): Asthma. *The Lancet*. 360, 1313–1322.

