

# Az allergia genomikai háttere

Szalai Csaba

Az allergia genetikai szempontból multifaktoriális betegség: a betegségre való hajlamot egy vagy több gén hatása, kölcsönhatása eredményezi, ráadásul a betegség megjelenéséhez nemcsak genetikai, hanem környezeti tényezők is szükségesek. Az atópiás hajlam öröklődését támasztja alá az a megfigyelés, hogy az olyan családokban, ahol egyik szülő sem szenved allergiás betegségben, gyermekeiknél 11-13% a betegség előfordulási rátája; ahol mindkét szülő allergiás, ott a gyermekek 50-70%-a beteg. Az allergiás betegségek közül az asthma bronchiale genomikai hátterét tanulmányozták a legalaposabban.

Eddig 16 teljes genomszűrést publikáltak asthmás vagy asthmához kapcsolódó fenotípusokra, 12 különböző populációban. Az asthma genetikai komplexitására utal, hogy 20 különböző genomterületen találtak asthmára hajlamosító géneket, a genetikai asszociációs vizsgálatokban több mint 500 jelölt gént neveztek meg. Ebben a tanulmányban a szerző azokat az eredményeket válogatta ki, amelyeket több független vizsgálat konzekvensen megerősített, illetve a vizsgálatok alapján különösen jelentősnek vagy érdekesnek tűnnek. A genomprogramok és az allélaszociációs vizsgálatok eredményei alapján részletesen tárgyalja a fontosabb kromoszómaregiókban található, az allergia patomechanizmusában szóba jövő jelölt gének lehetséges szerepét.

**öröklődés, polimorfizmus, genomszűrés, SNP, kromoszómaregiók, hajlam**

## THE GENOMIC BACKGROUND OF ALLERGY

In this review we summarise the current results of the genomic investigation of allergic diseases. From the genetic point of view allergy is multifactorial, which means that the susceptibility to the disease is determined by the effect of one or more genes or the interactions between multiple genes and involves important non-genetic factors such as the environment for their expression. Among allergic diseases the genomic background of asthma was studied most thoroughly. Until now, using hundreds of DNA markers, located across all of the human chromosomes, 16 genome-wide screens for susceptibility genes for asthma or asthma related intermediate phenotypes in 12 different populations have been published and 20 chromosomal regions have been highlighted for further analysis. In genetic association studies more than 500 genes were identified as candidate genes for asthma. In this review, we selected those results which were consistently reported by several independent studies or appeared particularly important or interesting. According to the results of the human genome programs and association studies we discuss the possible roles of candidate genes found in these loci in the pathomechanism of allergy and atopy.

**inheritance, polymorphism, genome screening, SNP, chromosome regions, susceptibility**

dr. Szalai Csaba (levelezési cím/correspondence): Magyar Tudományos Akadémia-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Immunológiai Kutatócsoport, Budapest/Hungarian Academy of Sciences Semmelweis University, Molecular Immunology Research Group;  
Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorház-szakrendelő/Heim Pal Pediatric Hospital, 1958 Budapest, Pf 66.

Érkezett: 2004. január 29. Elfogadva: 2004. március 2.

Az Orvosi genomika rovat szerkesztésében nyújtott segítségéért a szerkesztőség köszönetet mond dr. Falus Andrásnak.

Az allergia 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 egy vagy több gén hatása, kölcsönhatása eredményezi; ráadásul a betegség megjelenéséhez nemcsak genetikai, hanem környezeti tényezők is szükségesek. Az allergia szempontjából ez azt jelenti, hogy kölcsönhatás áll fenn a specifikus immunválaszt és az IgE-termelést befolyásoló gének között, s ezt erősen befolyásolják különböző, nem genetikai tényezők, főként számos környezeti allergén szintje és a velük való találkozás gyakorisága.

## A genomikai vizsgálat nehézségei

Az allergia genomikai hátterének feltérképezését számos probléma teszi különösen nehézé (1. táblázat). Az egyik a *genetikai heterogenitás*, ez azt jelenti, hogy különböző, egymásra ható gének vagy gének csoportjai vezethetnek hasonló klinikai képhez. Allergiás betegségekben erre példa az, hogy különböző gének mutációi vezethetnek megnövekedett IgE-szinthez vagy fokozott gyulladásos válaszhoz. A másik probléma a *fenokópia* jelensége: kizárólag környezeti tényezők is kiválthatnak egy egyébként genetikai hátterű betegséget. Példa erre, hogy megfelelő beavatkozással gyakorlatilag minden kísérleti állat allergiássá tehető. Szintén nehezíti a vizsgálatokat az úgynevezett *pleiotropia*: a különböző környezeti tényezők hatására ugyanazok a génmutációk más klinikai képet eredményezhetnek.

### 1. TÁBLÁZAT

*Az allergiás betegségek genomikai vizsgálatát nehezítő jellemzők*

Probléma	Magyarázat
Multifaktoriális a betegség	Sok gén + környezeti tényezők (például allergének) kölcsönhatásával alakul ki.
Genetikai heterogenitás	Különböző allélkombinációk hasonló fenotípushoz vezetnek.
Fenokópia	Kizárólag környezeti hatások ugyanazt a klinikai képet eredményezik, mint a genetikai tényezők.
Pleiotropia	Ugyanaz a mutáció a környezet hatására más klinikai képet eredményezhet.
Nehéz a pontos diagnózis	Nincs standard diagnózis. Az életkorral változhat a klinikai kép; a tünetek epizódokban jelentkeznek; nem allergiás betegség hasonló tünetekkel; az allergiás betegségek gyakran együtt fordulnak elő.

## GENETIKAI FOGALMAK

**Allél:** Egy konkrét genetikai változat (szekvencia).

**Genomszűrés:** Az emberi genomon olyan genetikai változatok keresése, amelyek a betegség kialakulásában, tüneteiben stb. szerepet játszhatnak. A ma rendelkezésünkre álló módszerekkel azonban csak azt tudjuk megmondani, hogy a genom egy adott locusán nagy valószínűséggel található egy vagy több ilyen variáció. Ez a locus azonban általában több millió bázispárból áll, és több száz gén is található benne, így a betegséget okozó konkrét variációt a locuson belül más módszerekkel kell megkeresni és igazolni.

**Génexpresszió:** A gén mennyisége egy adott szövetben vagy sejtben. Általában a génről átíródott mRNS mennyiségével szokták jellemezni.

**Haplotípus:** Egy locuson egyszerre előforduló több allél, azaz egy bizonyos locusvariáció.

**Locus:** A genom egy meghatározott területe (vagy pontja).

**Mikroszatellita:** 1-4 bázispár ismétlődő szekvenciája. Például: ACACACAC = (AC)<sub>4</sub>. Rendkívül polimorfok, ez azt jelenti, hogy az ismétlődésszám emberenként és kromoszómánként változhat. Ezért markerként használhatók az öröklődés vizsgálatára. Például: ugyanazon a locuson az apának a két testi kromoszómáján (autoszómáján) (CA)<sub>4</sub> és (CA)<sub>5</sub> mikroszatellita ismétlődésszáma van, az anyának (CA)<sub>6</sub> és (CA)<sub>7</sub>, a gyermeküknek pedig (CA)<sub>4</sub> és (CA)<sub>7</sub>. Ez esetben a gyermek az apától örökölte a (CA)<sub>4</sub>-gyel jelölt allélt (és a mellette levő géneket vagy az egész kromoszómát), az anyától pedig a (CA)<sub>7</sub> markerrel jelölt allélt.

**Polimorfizmus:** Olyan mutáció (genetikai variáció), amelynek a populációs gyakorisága nagyobb mint 1%.

**Promoter:** A gén előtt található, a gén átíródását szabályozó szekvencia.

**SNP:** single nucleotide polymorphism, pontmutáció: A normálisnak – vadnak – tekintett szekvenciától egy nukleotidban eltérő variáció (polimorfizmus).

Az allergia genomikai hátterének vizsgálatát nehezíti a genomikai kutatásoknak az a feltétele, hogy olyan betegeket vizsgáljunk, akiknek a klinikai képe pontosan meghatározott és behatárolt. Minél pontosabban tudjuk definiálni az adott öröklődő betegséghez tartozó klinikai képet, annál nagyobb az esély, hogy megtaláljuk annak genetikai hátterét. Az allergiás betegségek klinikai képének pontos meghatározása jelenti az egyik legnagyobb kihívást a kutatásokban. Például nincs olyan fiziológiai mérés, amellyel abszolút módon diagnosztizálni tudnánk az allergiás rhinitist vagy az allergiás eredetű ekcémát.

Ezenkívül az allergiás klinikai kép gyakran „mozgó célpont”, a tünetek általában epizódokban jelentkeznek a betegség természetes lefolyása során, az életkorral változhat a betegség súlyossága, klinikai megjelenési formája. Az allergiás asthmás légúti gyulladásra az IgE által mediált allergiás reakció korai és késői fázisa egyaránt jellemző; mégis, amikor az asthmát definiáljuk, általában az akut gyulladás tüneteire koncentrálnunk (bronchospasmus, a vascularis permeabilitás növekedése, a nyálkahártya oedemája, fokozott nyákképződés); ezek közül egyik jellemző sem változik meg jelentősen a krónikus légúti gyulladás következtében kialakuló strukturális és funkcionális változások után sem. Idősebb betegeknél az asthma diagnózisát megzavarhatja a krónikus obstruktív pulmonalis betegség (COPD) vagy az erős dohányzás; ezek a fenokópia klasszikus eseteiként álpozitív betegeket jelenthetnek. Hasonlóan nehezíti az asthma vizsgálatát a felnőttkorban gyakran előforduló, ismeretlen patomechanizmusú nem allergiás asthma.

További problémát jelent a fenotípus-specifikus gének keresésében az a tény, hogy az allergiás betegségek gyakran együtt fordulnak elő, így például az allergiás asthmás betegek 60–80%-ánál allergiás rhinitis is fennáll. Becslések szerint az atópiás dermatitisben szenvedő újszülöttek 40%-a 3–4 éves korára asthmás lesz. Más tanulmányok szerint az asthmás betegek 35%-ának van atópiás dermatitise és az allergiás rhinitises betegek 20–38%-a asthmás (1). Ez azt jelenti, hogy a genomikai vizsgálatokban általában ugyanabba a csoportba sorolják az asthmás és allergiás rhinitises betegeket, illetve az asthmás és atópiás dermatitises betegeket. Feltéve, hogy vannak olyan gének, amelyek az alsó légutak gyulladásáért (asthma) felelősek, illetve olyanok, amelyek a felső légúti gyulladás okozói (rhinitis), vagy általában az atópiás hajlamért, vagy az ekcémáért. Ezek a specifikus gének könnyen elveszhetnek ezekben a vizsgálatokban.

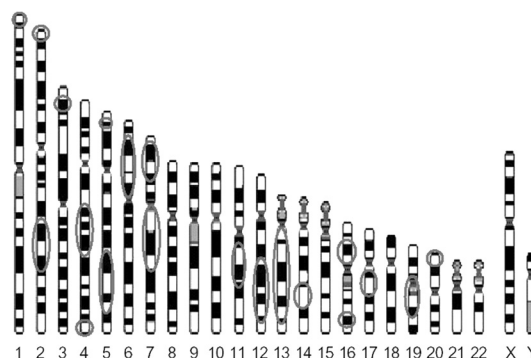
## Az öröklődés vizsgálata

Az asthma konkordanciája (együttes előfordulása) az egypetéjű ikreknél szignifikánsan nagyobb, mint a két-petéjű ikreknél. Az asthma konkordanciája egypetéjű ikreknél a különböző tanulmányokban 26–75%-nak adódott (1–3). A két szélső érték közötti nagy különbség a különböző környezeti hatásokból adódik. Asthmára hajlamosító környezetben – például egyes angliai városokban, ahol a betegség előfordulása nagyon gyakori – kapták a magasabb értékeket, míg más környezetben, ahol sokkal ritkábban fordul elő, kapták az alacsonyabb értékeket. Az atópiás hajlam öröklődését támasztja alá az a megfigyelés, hogy az olyan családokban, ahol egyik szülő sem szenved allergiás betegségen, a gyermekeknél a betegség előfordulási rátája 11–13%; ahol mindkét szülő allergiás, ott a gyermekek 50–70%-a beteg (3).

Az asthma genomikai vizsgálatának nehézségeit mutatják a testvérvizsgálatok eredményei is. Az öröklődés

## 1. ÁBRA

*Az asthma bronchiale patomechanizmusával kapcsolatos mutató kromoszómaregiók*



jellemzésére kialakítottak egy viszonyszámot ( $\lambda_s$ ). A  $\lambda_s$ -t a következő módon számolják ki: elosztják annak az esélyét, hogy egy asthmás egyénnek a testvére is asthmás, annak az esélyével, hogy egy nem rokon egyén asthmás. A szám 1 körül mozog, ha a betegségnak nincs genetikai háttere, és minél nagyobb, annál határozottabban állíthatjuk, hogy a betegség öröklődő. A  $\lambda_s$  az asthma esetében 2 (bár egyes vizsgálatokban ennél magasabb értékeket is kaptak). Összehasonlításképpen a monogénes cysticus fibrosis  $\lambda_s$ -értéke 500, a többi komplex multifaktoriális betegség közül az 1-es típusú cukorbetegségé 15, a 2-es típusúé 3,5 és a skizofréniáé 8,6. Ezek az értékek mind kedvezőbbek a genetikai háttér vizsgálatához. Az atópiás allergia  $\lambda_s$ -értéke még az asthmáénál is alacsonyabb. Ez ismét azt bizonyítja, hogy a genetikai háttér tisztázásához olyan szubfenotípusokat kell találni, amelynél a kimutatható öröklődés nagyobb.

A betegségek genetikai háttérének tisztázásában fontos szerepet játszanak az úgynevezett founder populációk vizsgálatai is. Ezek különböző okokból – földrajzi elszigeteltség, vallási okok – genetikailag zárt, kiszámú családból kialakult populációk (például a finnek, az észtek, az izlandiak vagy az Amish és a Hutterite vallási közösségek). Mivel ezek a csoportok genetikailag sokkal homogénebbek, mint az egyéb populációk, és általában a környezeti hatások is hasonlóak, ki-küszöbölhetőek a genetikai heterogenitásból és az eltérő környezetből adódó zavaró hatások.

A betegségre való hajlamban számos alkalommal figyeltek meg szülői hatást, a *genetikai imprinting* jelenségét: ez azt jelenti, hogy a szülőktől kapott gének nem egyformán fejeződnek ki az utódokban. Vannak olyan gének, amelyek közül csak az anyai fejeződik ki, és vannak olyanok, amelyek közül csak az apai. Ez szigorúan szabályozott folyamat, az eltérések súlyos betegségekhez vezetnek. Az atópiára való hajlam sokkal nagyobb azokban a gyermekekben, akiknek az anyja atópiás. A jelenség magyarázata jelenleg még nem ismert. A hipotézisek egy része az anya-magzat immunológia egymásra hatásával magyarázza a jelenséget a terhesség és a

szoptatás alatt, míg mások genetikai imprintinget feltételeznek: azok közül a gének közül, amelyek atópiára hajlamosítanak, inkább az anyaiak fejeződnek ki.

## A genomikai vizsgálatok eredményei

Az allergiás betegségek közül eddig az asthma genomikai hátterét tanulmányozták a legalaposabban. Eddig 16 teljes genomszűrést publikáltak asthmás vagy asthmához kapcsolódó fenotípusokra 12 különböző populációban (4, 5). Az asthma genetikai komplexitására utal, hogy 20 különböző genomterületen találtak asthmára hajlamosító géneket (1. ábra). 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-vel, amely csak ezeken a területeken talált SNP-eket (pontmutációkat) tartalmazza. A genetikai asszociációs vizsgálatokban eddig több mint 500 jelölt gént neveztek meg.

Az allergiás betegségekre jellemző géneket csoportosíthatjuk a gének funkciója alapján:

- (I) immunválasz gének: meghatározzák, hogy például a környezeti allergénekkal szemben milyen specifikus immunválaszt ad a szervezet;
- (II) nem specifikus immunválasz gének: a szervezet IgE-termelését határozzák meg;
- (III) klinikai fenotípus-specifikus gének (asthma bronchiale, allergiás rhinitis, atópiás dermatitis): a betegség megjelenési formáját befolyásolják.

A 2. táblázatban szisztematikusan, kromoszómák szerint azokat az eredményeket emeltem ki, amelyek több tanulmányban is konzekvensen szerepeltek, s jelenlegi tudásunk alapján jelentősnek tűnnek. Az alábbiakban részletesebben tárgyalok néhány fontosabb kromoszómarégiót és az atópiára való hajlamban, valamint az asthma kialakulásában szereplő lényeges gént és genetikai variációt.

### 5. kromoszóma

Először szegregációs analízissel, Amish populációba tartozó családokat vizsgálva, találtak genetikai kapcsoltságot az össz-IgE-szint és az 5q31 régió között; ezt ezután többen is megerősítették (6). Mások kapcsolatot találtak a régió és az eosinophilszint között, s az 5q31-33 lett az atópiára és az asthma 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 gène. Az IL-4 és az IL-13 fontos szerepet játszik a B-sejtek IgE-termelésre való átkapcsolásában, míg az IL-5 az eosinophilia kialakulását befolyásolja.

Polimorfizmust találtak a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) nagy affinitású receptorának (CD14) transzkripció starthelye előtt is, ez szintén összefüggést mutatott az össz-IgE-szinttel. A polimorfizmus megnövekedett sCD14-szinttel (sCD14: szolúbilis CD14) járt. Mivel az atópiára prevalenciája és az LPS-szint között inverz összefüggés áll fenn, ez magyarázhatja a gyermekkori fertőzés és az atópiára közötti kapcsolatot (3, 7).

A  $\beta_2$ -adrenoceptor ( $\beta_2$ -AR) gén a citokingéncsoport mellett helyezkedik el, 5q32-es pozícióban. A  $\beta_2$ -AR a  $\beta_2$ -agonisták kapcsolóreceptora, e molekulák a leghatékonyabb hörgőtágítók asthma bronchialeban. Eddig kilenc polimorfizmust találtak, ezek egyforma gyakorisággal fordultak elő asthmásoknál és egészségeseknél. Ezzel szemben a Gly16 gént változat az asthmáscsoporton belül gyakrabban fordult elő a szteroidfüggő asthmásokban. Szintén gyakrabban fordult elő a polimorfizmus az éjszakai tüneteket mutató asthmások esetében. Funkcionális vizsgálatokkal kimutatták, hogy a Gly16 homizigótáknál a krónikus  $\beta_2$ -agonista kezelés hatására kialakuló deszenzitivizáció – a hörgőtágító válasz elmaradása – fokozottabb, mint az Arg16 homizigótáknál.

### 6. kromoszóma

Több tanulmány is szoros összefüggést talált a 6. kromoszómán található MHC régió és az atópiára között, a feltételezések szerint ez az atópiára és az asthma egyik major régiója (8). Ez a régió több olyan gént tartalmaz, amely fontos szerepet játszik a természetes és a specifikus immunválaszban.

Az MHC II. osztályába tartozó gének meghatározóak abban, hogy a szervezet milyen allergénekre ad immunválaszt. Ezt támasztotta alá az az eredmény, hogy a parlagfű Amb5 allergénjére immunválaszt adó 80 kaukázusi közül 78 (97,5%) rendelkezett HLA-DR2 és Dw2 (DR2.2) haplotípussal, míg ez az arány a nem reagálóknál csak 22% volt. Ezután más allergénekre – fűpollenek, poratka Der p1 és Der p2 – is igazolták, hogy a HLA-D szubrégió (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 azonosítható a HLA-D régióban az immunválaszért felelős haplotípus (9).

Mind az MHC I., mind az MHC III. osztályába tartozó gének – akárcsak a nem klasszikus MHC gének – szerepet játszhatnak az asthma bronchiale allergiás és nem allergiás patomechanizmusában. Erre példa a tumornekrozis-faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): ez a potens gyulladási citokin nagy mennyiségben található az asthmások gyulladós légútjaiban. Az emelkedett TNF- $\alpha$ -szintet okozó TNF- $\alpha$ -308A polimorfizmust több tanulmányban is összefüggésbe hozták az asthmával (10). Ez mutatja az asthmaticus válasz gyulladós természetét, amely elkülöníthető az atópiától.

A magyar populáción elvégzett saját eredményeink nem támasztották alá ezeket az eredményeket (Szalai Cs. és munkatársai, nem publikált eredmény).

A betegségre való hajlamot döntően befolyásoló major gének és a betegséget módosító minor gének komplex egymásra hatása meghatározza az egyén kockázatát a betegségre.

2. TÁBLÁZAT

*Az asthmával és társbetegségeivel kapcsoltságot mutató jelölt gének kromoszómalokalizációja és feltételezett funkciója*

Kromoszómarégió	Jelölt gének	Feltételezett funkció	Fenotípus
2q14	IL-1 géncsalád	a gyulladási válasz befolyásolása	asthma bronchiale
2q33	CTLA-4	a T-sejt-aktiváció fékezése	asthma, magas IgE-szint
5q31-q33	IL-4, IL-13, GM-CSF	a B-sejtek átkapcsolása IgE-termelésre, a Th2-válasz kiváltása	magas IgE-szint, asthma bronchiale, bronchialis hiperreaktivitás
	IL-5	eosinophylsejtek felszabadítása a csontvelőből, az eotaxin- (eosinophil-kemoattraktáns) termelés fokozása	asthma bronchiale, bronchialis hiperreaktivitás
6p21.3	TIM1, TIM3 CD14 HLA-D	a Th0-sejtek differenciálódása bakteriális LPS-kötő receptor antigénbemutató	asthma bronchiale emelkedett IgE-szint specifikus IgE vagy IgG antitestek
7q31	TNF- $\alpha$ CFTR	a gyulladási válasz közvetítése a tüdőben transzmembrán-kloridion-csatorna	asthma bronchiale allergiás broncho-pulmonalis aspergillosis
11q13	Fc $\epsilon$ RI- $\beta$	a basophyl, a dendritikus és a hízósejteken IgE-receptor	atópia, asthma bronchiale, anyai öröklődés
	ETS-2, ETS-3 CC16	transzkripciós faktorok a légúti gyulladás szabályozása	asthma bronchiale asthma bronchiale
12q14.3-q24.31	INF- $\gamma$ SCF STAT6	az IL-4-aktivitás gátlása IL-4-termelés, a hízósejtek érése esszenciális, citokinregulált transzkripciós faktor	asthma, atópia, össz-IgE
	NFY- $\beta$	növeli az IL-4 és a HLA-D gének transzkripcióját	
	NNOS	a nitrogén-monoxid vasodilatator és légúti gyulladási regulátor	asthma bronchiale
13q14	észteráz D	nem ismert	össz-IgE-szint
14q11.2-q13	T-sejt receptor $\alpha$ és $\delta$	kölcsönhatásba lép az MHC-peptid-komplexekkel	specifikus IgE-antitestek
16p21	IL-4R	az IL-4 receptora (az $\alpha$ -alegység az IL-13-nál is)	atópia, asthma bronchiale
17q11.2	RANTES, MCP-1, eotaxin	kemotaktikus hatás a leukocytákra (kemokinek)	asthma bronchiale
20p13	ADAM33	proteolízis, jelátvitel, remodelling	asthma bronchiale, légúti hiperreaktivitás

*CC16: Clara-sejt-fehérje-16; CFTR: cysticus fibrosis transzmembránioncsatorna-szabályozó; CTLA-4: citotoxikus T-lymphocytá-associált antigén-4; ETS: epitheliumspecifikus transzkripciós faktor; Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ : nagy affinitású IgE-receptor  $\beta$ -alegysége; GM-CSF: granulocytá-macrophag kolóniastimuláló faktor; HLA: humán leukocytá-antigén; IL: interleukin; INF: interferon; MCP-1: monocytá-kemoattraktáns protein-1; MHC: fő hisztokompatibilitási komplex; NFY- $\beta$ : nukleáris faktor Y  $\beta$ -alegysége; NNOS: neuronális nitrogén-monoxid-szintáz; RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted): normális T-sejt expressziójával és szekréciójával kiváltott aktivációval szabályozott; STAT6: jelátvivő és transzkripcióaktivátor-6; TIM: T-sejt-integrin mucinszerű receptor; TNF: tumornekrózis-faktor*

11. kromoszóma

Több jelölt régió is található ezen a kromoszómán. Már 1989-ben találtak kapcsoltságot mikroszatellitmarkerrel a 11q13 és az atópia között. Később a nagy affinitású IgE-receptor  $\beta$ -láncának (Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ ) génjét lokalizálták erre a régióra. Ez a receptor az elsődleges effektor az IgE azonnali hiperszenzitivitást okozó ha-

tásban. A genetikai kapcsoltság és az atópiával való asszociáció erős anyai hatást mutat, azaz a betegség akkor öröklődik együtt az alléllal, ha a gyermek az anyától kapja (1, 11).

Az Fc $\epsilon$ RI- $\beta$  génben található polimorfizmust összefüggésbe hozták atópiával, asthmával, bronchialis hiperreaktivitással és súlyos atópiás dermatitissel. Kapcsolatot találtak a polimorfizmus és a parazitákkal erő-

sen fertőzött ausztrál őslakosok IgE-szintje között, ez helminthiasisban a gén védőszerere utal. Mindezek ellenére vitatott a talált Ile181Leu polimorfizmus jelentősége. Egyrészt a receptor működésében funkcionálisan semmilyen változást nem okoz, másrészt több tanulmányban egyáltalán nem találták meg (12), így az általunk vizsgált magyar populációban sem; az asthmások és az egyéb allergiás betegségekben szenvedőkben egyaránt nem találtuk meg a polimorfizmust (Szalai Cs. és munkatársai, nem publikált eredmény).

Egyesek szerint ígéretesebb jelölt a Glu237Gly polimorfizmus, ezt ausztrál, angol és japán populációkon is kapcsolatba hozták az asthmával és a bronchialis hiperaktivitással (12).

Ugyanebben a régióban található a CC16 gén, amelyben az első exon nem kódoló régiójában találtak egy polimorfizmust (a 38-adenin változott guaninná). Ez a polimorfizmus – összehasonlítva a publikált (vad) szekvenciára homozigótákkal – az asthma kockázatát illetően homozigóta formában 6,9-szeres, heterozigóta formában 4,2-szeres csökkenést okozott (13).

Több populáción is kapcsoltágot találtak az asthma bronchiale és a 11-es kromoszómán egymás mellett található ETS-2 és ETS-3 gének között. Ezek a gének epitheliumspecifikus transzkripció faktorokat kódolnak, a légutak epitheliumában található és feltehetően több, ott található gén expresszióját erősítik vagy csökkentik (14).

## 16. kromoszóma

Többen is találtak kapcsoltágot a 16p21 locusban található marker és az atópiás fenotípus között. A legjelentősebb jelölt gén ebben a régióban az IL-4-receptor (IL-4R). Az IL-4R az  $\alpha$  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 (pontmutációt) is találtak; ezek közül az Ile50Val az extracelluláris doménben helyezkedik el, hatására a receptor erősebben köti az IL-4-et. 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-polimorfizmus nemcsak asthmára hajlamosított, de a polimorfizmussal rendelkező asthmásoknál a betegség tünetei súlyosabbak is voltak, így ennek a génváltozatnak betegségmódosító hatása is lehetséges (15).

## 17. kromoszóma

Több etnikumban is megfigyeltek kapcsoltágot az asthma és a 17. kromoszóma között, míg egyéb allergiás betegséggel ilyen összefüggést nem találtak (1, 16).

Több jelölt gén van ezen a kromoszómán, közülük kiemelkedik a 17q11.2 pozícióban található kemokin-géncsoport. A kemokinek kemotaktikus citokinek, lényeges szerepet játszanak a leukocytáknak a gyulladás helyére vonzásában. A kemokinek szerepét az allergiás betegségekben állat- és humán kísérletekkel egyaránt igazolták. A RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) kemokinnek fontos szerepet tulajdonítanak mind az atópiás dermatitisben, mind asthmában. A RANTES promoterében két polimorfizmust is találtak, amelynek hatására megnő a RANTES expressziója. Ezek közül a RANTES -403A polimorfizmust hozták összefüggésbe az atópiás dermatitissel és az asthmával.

Magyar asthmás gyermekek vizsgálatában nem észleltek összefüggést a RANTES promoterpolimorfizmusok és az atópiás dermatitis vagy az asthma között (17). Ezzel szemben a monocyta kemoattraktáns fehérje-1 (MCP-1) -2518G allél az asthmás gyermekekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint az egészséges vagy a nem asthmás allergiás gyermekekben (16). Az MCP-1 -2518G polimorfizmus a gén szabályozó régiójában található, és fokozott MCP-1-termelődést okoz. Az eredmények alapján az asthmára való hajlam dominánsan öröklődik az MCP-1-2518G-vel. Az MCP-1 G/G homozigótáknál szignifikánsan nagyobb volt az eosinophilia mértéke, és ezek a személyek súlyosabb tüneteket mutattak, összehasonlítva az A/A és az A/G genotípusú betegekkel.

Az eotaxin nevű kemokin géne szintén itt található. Mivel specifikusan az eosinophileket vonzza, az asthma kutatások egyik főszereplője. Két kutatócsoport is talált a gén 67-es pozíciójában egy G/A polimorfizmust, amely alanin/treonin cserét eredményez. A két vizsgálat alapján a polimorfizmus nem befolyásolja az asthmára való hajlamot, de a betegség súlyosságára hatást gyakorol. Az A variánst tartalmazó sejteknek csökkent az eotaxinszekréciója a G variánssal rendelkező sejtekhez képest, és az A variánst hordozó betegeknél alacsonyabb az eosinophilaszám és jobb a tüdő funkciói (18).

## 20. kromoszóma

Az egyik leg gondosabban kivitelezett genomszűrés során kapcsoltágot észleltek az asthma, de főleg a bronchialis hiperaktivitás és az ADAM33 gén között; a bizonyítékok olyan meggyőzőek voltak, hogy általánosan elfogadott, hogy fontos szerepet játszhat a betegségre való hajlamban. A vizsgálatban 460 testvérpárt vizsgáltak meg, és igen erős kapcsoltágot találtak a 20p13-as génrégió és az asthma között. Ezután ebben a régióban 135 polimorfizmust vizsgáltak meg, ekkor lelték rá az ADAM33 génre. Az ADAM33 fehérje egy metalloproteináz; a tüdőben, a simaizmokban és a fibroblastokban expresszálódik. Bár pontos funkciója még nem tisztázott, feltételezik, hogy szerepet játszhat a bronchusok kontraktilitásában, befolyásolhatja a bronchialis remodelling folyamatát (19, 20).

## Összefoglalás

Más területekhez hasonlóan, az allergológia – és a hozzá kapcsolódó többféle gyógyítási eljárás – sem nélkülözheti ma már a genomikai megközelítést. Az allergia genomikai kutatásának eddigi eredményei alapján egy új modell állítható fel a betegség kialakulásának magyarázatára (4). Ebben a modellben az első géncsoportba olyan „betegségének” tartoznak, amelyek az immunrendszer különböző betegségeire közvetve vagy közvetlenül hajlamosítanak. Idetartoznak az allergiával genetikai kapcsoltságot mutató autoimmun és immunbetegségek közös génjei, mint a Crohn-betegség, az 1-es típusú cukorbetegség, az SLE, a psoriasis, a sclerosis multiplex és az asthma bronchiale. Érdekesség, hogy ezek a betegségek – az asthmát leszámítva – Th1 típusú betegségek. Elképzelhető, hogy a Th2 típusúnak tartott asthmának is van Th1 típusú komponense, ahogy például a krónikus atópiás dermatitis már Th1-túlsúlyt mutat.

A második géncsoportba tartozó gének betegség-specifikus géneknek nevezhetők. Idetartoznak az allergiás megbetegedések különböző fenotípusához – asthma bronchiale, allergiás rhinitis stb. – tartozó géncsoportok. Ebbe a csoportba tartoznak az úgynevezett major gének (például: a Th2 citokinek vagy a kemokinek génjei), ezek hozzájárulnak a fenotípusok különböző expressziójához, mint például az IgE-termelés emelkedése vagy a megnövekedett gyulladási válasz.

A következő géncsoport a légút gyulladásaért és a

hiperreaktivitásáért felelős. Itt elképzelhető, hogy a légút gyulladása mellett a betegség súlyosságáért felelős gének is vannak, s ezek kombinációja határozza meg a betegség fenotípusát. Ez azon a megfigyelésen alapszik, hogy az asthma bronchiale és az allergiás rhinitis a légúti gyulladás egyfajta kontinuumát alkotják; míg az enyhe betegséget mutató személyeknél inkább csak allergiás rhinitis alakul ki, addig a súlyosabb betegekben mindkét betegség kifejlődik. Egy másik lehetséges modellben vannak közös – asthma és allergiás rhinitis – gének, és vannak módosítógének, amelyek az asthma kialakulásának végső kockázatát határozzák meg.

A betegségre való hajlamot döntően befolyásoló major gének és a betegséget módosító minor gének komplex egymásra hatása meghatározza az egyén kockázatát a betegségre. A genomikai és a környezeti tényezők végül egymásra szinergisztikusan hatva alakítják ki az allergiás megbetegedéseket.

Az elmúlt néhány évben nagymértékben fejlődött tudásunk az allergiás gyulladással járó folyamatok genomikai szabályozásának megismerésében. Ennek ellenére nagyon messze vagyunk még attól, hogy megértsük az allergiás betegségek genomikai hátterét. A rendelkezésre álló információk – az emberi és a modellállatok genomiai szekvenciái –, az egyre fejlődő módszerek – microarray, DNS-szekvenálás, transzgenikus állatok – és az ilyen komplex mechanizmusok megfejtéséhez nélkülözhetetlen bioinformatika valószínűsítik, hogy egyre közelebb kerülünk a probléma megoldásához.

## IRODALOM

- Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S192-200.
- Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1351-8.
- Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325-32.
- Whittaker PA. Genes for asthma: much ado about nothing? *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:212-9.
- Wjst M, Immervoll T. An internet linkage and mutation database for the complex phenotype asthma. *Bioinformatics* 1998;14:827-8.
- Marsh DG, Neely JD, Breazale DR, et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994;264:1152-5.
- Baldini M, Lohman IC, Halonen M, et al. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:976-83.
- Hakonarson H, Wjst M. Current concepts on the genetics of asthma. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:267-77.
- Marsh DG, Zwollo P, Huang SK, et al. Molecular studies of human response to allergens. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 1989;54:459-70.
- Li Kam Wa TC, Mansur AH, Britton J, et al. Association between –308 tumor necrosis factor promoter polymorphism and bronchial hyperactivity in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1204-8.
- Hoffjan S, Ober C. Present status on the genetic studies of asthma. *Curr Opin Immunol* 2002;14:709-17.
- Anderson GG, Cookson WOCM. Recent advances in the genetics of allergy and asthma. *Mol Med Today* 1999;5:264-273.
- Laing IA, Goldblatt J, Eber E, et al. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma. *J Med Genet* 1998;35:463-7.
- Brooks-Wilson AR, Buckler A, Cardon L, et al. Asthma related genes. 1999; International patent publication number: WO 99/37809.
- Rosa-Rosa L, Zimmermann N, Bernstein JA, et al. The R576 IL-4 receptor  $\alpha$  allele correlates with asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1008-14.
- Szalai C, Kozma GT, Nagy A, et al. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:375-81.
- Kozma GT, Falus A, Bojszkó Á, Krikovszky D, Szabó T, Nagy A, et al. Lack of association between atopic eczema/dermatitis syndrome and polymorphisms in the promoter region of RANTES and regulatory region of MCP-1. *Allergy* 2002;57:10-163.
- Miyamasu M, Sekiya T, Ohta K, Ra C, Yoshie O, Yamamoto K, et al. Variations in the human CC chemokine eotaxin gene. *Genes Immun* 2001;2:461-3.
- 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* 2002;418:426-30.
- Cookson W. A new gene for asthma: would you ADAM and Eve it? *Trends Genet* 2003;19:169-72.
- Arima K, Umeshita-Suyama R, Sakata Y, et al. Upregulation of IL-13 concentration in vivo by the IL-13 variant associated with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:980-7.