

Alergiczny nieżyt nosa – genetyczny stan wiedzy

Dr hab. n. med.
**Aleksandra
Szczepankiewicz**

mgr inż.
Wojciech Langwiński

Pracownia Badań Komórkowych
i Molekularnych Kliniki
Pneumonologii, Alergologii
Dziecięcej i Immunologii
Klinicznej Uniwersytetu
Medycznego w Poznaniu

Kierownik Pracowni: Dr hab.
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab.
Anna Bręborowicz

G E N E T Y K A

Allergic rhinitis – genetic state of the art

S U M M A R Y

Allergic rhinitis is a common allergic disease that lead to the chronic inflammation of nasal mucosa. In the etiology important are genetic factors that predispose in up to 75% to develop this disease. Genetic studies were applied to know the pathogenic mechanism of allergic rhinitis and identify susceptibility genes. The most popular among these studies were candidate gene association studies, whole genome association studies (GWAS) and functional analyses. The genes most significantly involved in AR are associated with innate immunity (e.g. TLR genes), inflammation (lymphocytes subpopulations) as well as mitochondrial metabolism. This work is a summary of the recent genetic studies in allergic rhinitis.

Alergiczny nieżyt nosa jest częstą chorobą alergiczną i dotyczy zapalenia błony śluzowej nosa. W etiologii wyróżnia się udział czynników genetycznych, które stanowią o predyspozycji do zachorowania nawet w 75% ogólnej podatności na zachorowanie. Do poznania mechanizmu patogenezy choroby i identyfikacji genów związanych z ANN służą badania genetyczne takie jak badanie asocjacyjne genu kandydującego, całogenomowe (GWAS) oraz funkcjonalne. Do najistotniej związanych z ANN zalicza się geny związane z odpornością wrodzoną (m.in. geny receptorów TLR), regulacją komórek stanu zapalnego (subpopulacje limfocytów) oraz metabolizmem mitochondrialnym. Niniejsza praca stanowi przegląd najnowszych badań genetycznych w alergicznym nieżycie nosa.

Szczepankiewicz A.: Alergiczny nieżyt nosa – genetyczny stan wiedzy. *Alergia*, 2016, 3: 27-28

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) dotyczy 10-30 % dorosłych osób i aż 40 % dzieci [1] i jest przewlekłą chorobą zapalną błony śluzowej nosa o złożonej etiologii, z udziałem czynników genetycznych i środowiskowych. Na istotną rolę podłoża genetycznego w patogenezie ANN wskazuje odziedziczalność od 33 do 75%, oszacowaną w oparciu o badania bliźniąt [2]. Początkowo badania genetyczne w alergicznym nieżycie nosa prowadzono w oparciu o badania asocjacyjne genów kandydujących, a wraz z rozwojem nowych technologii, również badania całego genomu (GWAS), jak i badania funkcjonalne analizujące wpływ wariantów ryzyka na ekspresję genów i regulację epigenetyczną, co umożliwiło identyfikację genów związanych z ANN i poznanie mechanizmów patogenetycznych choroby.

Badania genów kandydujących

Klasyczne badania asocjacyjne są najczęściej stosowane do badania konkretnych genów kandydujących lub regionów chromosomowych zidentyfikowanych w badaniach sprzężeń. Badanie epidemiologiczne populacji francuskiej (badanie kohortowe EGEA) wykazało region chromosomowy 1p31 jako istotny w patogenezie zarówno alergicznego nieżytu nosa jak i astmy [3]. Późniejsze badania tego samego zespołu wykazały polimorfizm rs12122228 jako istotny czynnik ryzyka alergicznego nieżytu nosa, ale również astmy [4]. Wariant ten jest zlokalizowany w regionie regulacyjnym (5'UTR) genu NFIA kodującego czynnik transkrypcyjny, który odpowiada za regulację różnicowania granulocytów i makrofagów [5]. Ponadto, obecność tego polimorfizmu wpływa na wiązanie czynników transkrypcyjnych takich jak PAX5, ważnych dla różnicowania limfocytów B oraz funkcji interferonu.

Innym istotnym genem kandydującym w alergicznym nieżycie nosa okazał się BDNF, kodujący neurotrofinę wpływającą na regulację działania komórek tucznych i eozynofiliów [6]. W najnowszym badaniu Jin i wsp. [7] wykazano, że wariant polimorficzny genu BDNF (rs10767664) jest związany ze zwiększonym ryzykiem umiarkowanego i ciężkiego alergicznego nieżytu nosa w dwóch niezależnych populacjach chińskich. W tym samym badaniu opisano również, że wariant ten jest silnie sprzężony z wariantem rs6265 (substytucja nukleotydu prowadząca do zamiany waliny na metioninę), który w badaniach in vitro wpływał na sekrecję białka BDNF, przy czym wariant z metioniną zmniejszał wydzielanie białka w porównaniu do wariantu BDNF z waliną. Ponadto, Jin i wsp. [7] zaobserwowali związek wariantu z waliną ze zwiększonym stężeniem całkowitej IgE u pacjentów z alergicznym nieżytym nosa w porównaniu do osób, które posiadały wariant genu z metioniną. Badacze zasugerowali, że wyższe stężenie BDNF może stymulować alergiczne reakcje zapalne.

W dużym badaniu asocjacyjnym przeprowadzonym w populacji chińskiej [8] wykazano wpływ epistatycznego oddziaływania dwóch wariantów: rs7071836 w genie CD39 oraz rs257174 w genie FAM134B na ryzyko alergicznego nieżytu nosa. Pierwszy z wariantów znajduje się w promotorze genu CD39 i wpływa na ekspresję tego receptora na powierzchni limfocytów T regulatorowych, ale nie na innych podtypach leukocytów. Drugi z polimorfizmów znajduje się w regionie promotora genu FAM134B, który wpływa na ekspresję tego genu w monocytach, ale nie w limfocytach. Badania transkryptomu trzech różnych kohort wykazały ujemną korelację między ekspresją obu białek. Badania funkcjonalne potwierdziły biologiczne interakcje tych białek.

Z uwagi na związek alergicznego nieżytu nosa z podwyższonym stężeniem IgE, prowadzono również badania genów związanych z odpowiedzią IgE-zależną. W badaniu Amo i wsp. [9] analizowano związek alergicznego nieżytu nosa z polimorfizmem genów kodujących receptory dla IgE m.in. FCER1A (rs2494262, rs2427837, rs2251746); FCER1B (rs1441586, rs569108, rs512555) i FCER1G (rs11587213, rs2070901, rs11421).

Zaobserwowano istotny związek 2 polimorfizmów genu FCER1B (rs569108, rs512555) ze zwiększonym ryzykiem ANN oraz niższym stężeniem IgE.

Z uwagi na zaangażowanie różnych populacji limfocytów m.in. Treg, Th1, Th2, Th17 oraz Th9, przeprowadzono również analizę polimorfizmów w tych genach w populacji chińskiej [10]. Wykazano związek polimorfizmów genów IL17A (rs8193036), IL-12 (rs2569254) oraz RORα (rs1898413) z ryzykiem ANN, przy czym wariant genu RORα (allel A) zwiększał ryzyko rozwoju ANN, a allele A genów IL-12 i IL-17A wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania (warianty protekcyjne). W tym samym badaniu przeprowadzono również analizę interakcji międzygenowych, która wykazała najwięcej powiązań dla genów STAT3, RORα i IL-26 związanych ze szlakiem sygnałowym limfocytów Th17. Zaobserwowane interakcje między genami związanymi z regulacją subpopulacji limfocytów T wskazują na złożoność procesów zapalenia alergicznego, a opisane polimorfizmy mogą modyfikować predyspozycję do rozwoju ANN.

W kontekście ANN badano również związek polimorfizmów genów związanych z odpornością wrodzoną, m.in. receptorami TLR. Wykazano związek polimorfizmu genów TLR7 (rs179008) i TLR8 (rs2407992), zlokalizowanych na chromosomie X z alergicznym nieżytem nosa [11, 12]. Jednakże wyniki tego badania wykazały asocjacje odmiennych alleli tego wariantu w 2 różnych populacjach (szwedzkiej i chińskiej). Najnowsze badanie dotyczące weryfikacji roli genu TLR8 w alergicznym nieżycie nosa w populacji szwedzkiej nie potwierdziło jednoznacznie roli polimorfizmów tego genu z ryzykiem ANN [13].

Istotne w patogenezie ANN okazały się również warianty genów antygenu leukocytarnego człowieka (HLA) klasy II jako, że odgrywają istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej. W pracy Zhao i wsp. [14] wykazano istotnie częstsze występowanie alleli DQB1*06:01:01 i DRB1*08:03:02 u pacjentów z ANN w populacji chińskiej. Natomiast warianty DRB1*14 i DQB1*05 okazały się rzadziej występować w grupie pacjentów z ANN w porównaniu do grupy kontrolnej, co może wskazywać ich działanie protekcyjne zmniejszające ryzyko ANN. Udział genów HLA w alergicznym nieżycie nosa został również wykazany w badaniach GWAS (poniżej).

Badania GWAS

Badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) polegają na jednoczesnej analizie setek tysięcy polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (tzw. SNP) w dużych populacjach osób badanych i mają na celu identyfikację wariantów ryzyka związanych z alergicznym nieżytem nosa. Zaletą badań typu GWAS jest brak założenia a priori, które geny lub szlaki biologiczne mogą być zaangażowane w chorobę. Pozwala to na identyfikację nowych mechanizmów patogenetycznych alergicznego nieżyty nosa.

Wyniki trzech pierwszych badań GWAS wskazały na istotną rolę 47 polimorfizmów zlokalizowanych w 37 loci w genomie człowieka [15-17]. Wśród zidentyfikowanych genów, 4 z nich okazały się istotne we wszystkich 3 badaniach: TLR6–TLR1, HLA-DQA2-HLA-DQA1, IL2-ADAD1 i LRRC32-C11orf30. Natomiast kohortowe badanie replikacyjne BAMSE potwierdziło kluczową rolę polimorfizmu genów TLR1 i TLR6 (rs3860069, rs17616434 i rs2101521) w patogenezie alergicznego nieżyty nosa [17]. Wszystkie 3 polimorfizmy miały istotny efekt na ekspresję TLR1 i TLR6, co może stanowić przyczynę rozwoju ANN [18]. W badaniu Nilssona i wsp. [17] zaobserwowano również związek polimorfizmu 2 loci (SSTR1-MIPOL1 oraz TSLP-SLC25A46) z wiekiem zachorowania na alergiczny nieżyt nosa.

Do najważniejszych nowych genów zidentyfikowanych w badaniach GWAS należą: MRPL4 (19q13), BCAP (10q24), C11orf30/LRRC32 (11q13.5) oraz FERD3L (7p21.1) [8,

19-21]. Są to głównie geny związane z limfocytami B, T, komórkami NK oraz nabłonkiem oddechowym (prześlądek – [22]).

Pierwszy z wymienionych genów, MRPL4 koduje mitochondrialne białko rybosomalne L4, które odgrywa kluczową rolę w translacji białek mitochondrialnych oraz integralności rybosomów [19]. Gen BCAP koduje kinazę 3-fosfoinozytolu związaną z białkiem adaptorowym limfocytów B odpowiedzialną za aktywację, rozwój i dojrzewanie limfocytów B. Ponadto, BCAP bierze udział w aktywacji komórek NK [19]. Gen C11orf30 koduje białko EMSY, istotne dla prawidłowego funkcjonowania bariery nabłonka, natomiast gen LRRC32 koduje receptor limfocytów T dla TGF β , który jest istotny w indukcji tolerancji immunologicznej oraz funkcji limfocytów T [20]. Natomiast gen FERD3L koduje białko Ferd3l, czynnik transkrypcyjny ulegający ekspresji w układzie nerwowym, ale nie jest znana jego rola w układzie immunologicznym [8].

Badania funkcjonalne

Chociaż badania GWAS i klasyczne asocjacyjne pozwoliły na identyfikację genów i wariantów ryzyka istotnych w ANN, odpowiadają one jedynie za niewielki procent zmienności fenotypowej choroby. W związku z tym prowadzi się również badania integrujące wyniki badań genetycznych (warianty ryzyka) z funkcjonalnymi (m.in. ekspresja genów), które pozwolą na wykazanie efektu funkcjonalnego badanych wariantów genów. Wyniki takich badań wskazały ponownie na istotną rolę szlaków mitochondrialnych w patogenezie ANN [21]. Przypuszcza się, że metabolizm mitochondrialny wpływa na regulację fenotypu komórek odpornościowych m.in. różnicowanie limfocytów CD4+ [23].

Podsumowanie

Dotychczasowe badania genetyczne w ANN wskazały na istotną rolę wielu genów związanych z odpowiedzią immunologiczną, ale również metabolizmem mitochondriów albo o nieznannej jeszcze funkcji. To złożone podłoże genetyczne znajduje swoje odzwierciedlenie w heterogenności objawów klinicznych. Co interesujące, badania genetyczne wykazały również istnienie kilku wspólnych loci ryzyka dla różnych fenotypów alergicznych (astma, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, eozynofilia, stężenie IgE) [22].

Mimo niezaprzecznego udziału czynników genetycznych w patogenezie ANN, istotne w podatności na zachorowanie są również czynniki środowiskowe oraz oddziaływanie między indywidualną predyspozycją genetyczną a ekspozycją na środowiskowe czynniki ryzyka obecne w otoczeniu, co ma szczególne znaczenie we wczesnym dzieciństwie. Identyfikacja nowych genów umożliwi nie tylko poznanie dokładnego mechanizmu patogenezy choroby, ale pozwala również na identyfikację nowych celów terapeutycznych.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Aleksandra Szczepankiewicz

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

Pracę nadesłano 2016.10.11

Zaakceptowano do druku 2016.10.13

Wkład pracy:

według kolejności autorów.

Konflikt interesów nie występuje.

Zamknij

Drukuj