

Podłoże genetyczne wytwarzania IgE w różnych okresach dzieciństwa

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

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

Kierownik Pracowni:
Dr hab. n. med.
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Anna
Bręborowicz

G E N E T Y K A – N O W O Ś C I

Genetic background of IgE production at different stages of childhood.

S U M M A R Y

Immunoglobulin E production in response to allergens is crucial for the pathogenesis of allergic diseases such as allergic rhinitis, atopic dermatitis and asthma. Numerous studies demonstrated strong genetic component of IgE level in blood. Moreover, a correlation between IgE levels in cord blood and IgE level in later life has been observed. This may further indicate that allergic sensitization develops already in prenatal life. Genetic association studies performed with use of candidate gene method or GWAS have identified a number of genes associated with IgE levels. In addition, in the recent study a dynamic genetic associations were discovered with different genetic profiles influencing IgE levels at different stages of childhood.

Wytwarzanie IgE w odpowiedzi na alergeny pełni kluczową rolę w patogenezie chorób alergicznych takich jak alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry czy astma. Badania wskazały na silne genetyczne uwarunkowanie stężenia IgE we krwi. Ponadto zaobserwowano korelację między stężeniem IgE w krwi pępowinowej a późniejszym stężeniem IgE, co sugeruje rozwój uczulenia alergicznego już w okresie prenatalnym. Badania genetyczne przeprowadzone metodą genu kandydującego oraz GWAS zidentyfikowały szereg genów związanych ze stężeniem IgE. Ponadto, w jednym z ostatnich badań wykazano dynamiczny charakter asocjacji genetycznych wpływających na stężenie IgE z różnymi profilami genetycznymi w różnych okresach dzieciństwa.

Szczepankiewicz A: Podłoże genetyczne wytwarzania IgE w różnych okresach dzieciństwa. *Alergia*, 2013, 3: 41-42



Choroby alergiczne takie jak alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry i astma są najczęściej występującymi chorobami przewlekłymi u dzieci w krajach rozwiniętych [1].

Kluczową rolę w patogenezie i rozwoju chorób alergicznych odgrywa immunoglobulina klasy E (IgE), której podwyższone stężenie w surowicy krwi jest wykładnikiem atopii.

W najnowszych badaniach wykazano, że proces uczulenia alergicznego rozwija się już w życiu płodowym [2], a wyższe stężenie IgE występujące po urodzeniu w krwi pępowinowej jest skorelowane z rozwojem alergii wziewnej oraz późniejszym rozwojem astmy [3].

Badania wpływu genów na produkcję IgE

- Szereg badań wskazuje na silne genetyczne uwarunkowanie produkcji IgE, a dziedziczalność wynosi w granicach 50-80% [4].
- Ponadto, genetyczne uwarunkowanie podstawowej produkcji IgE jest niezależne od odpowiedzi swoistej na alergeny [5].
- Wpływ genów na regulację wytwarzania IgE rozpoczyna się już w okresie prenatalnym [6].
- Na stężenie IgE w różnym wieku dziecka wpływają różne geny, predysponując do rozwoju chorób alergicznych.

Do tej pory opublikowano wiele badań genetycznych, w tym także badań typu GWAS, wskazujących na asocjację licznych genów kandydujących ze stężeniem IgE w krwi. W badaniach przeprowadzonych metodą genu kandydującego wykazano m.in. związek polimorfizmów w genach **CD14** [7, 8], **CD40** [9], **genów rodziny eotaksyn** [10], **FCER1B** [11], **HLA-DRB1** [12, 13], **ICOS** [14], **IFNGR** [15], **IL13** [16], **IL21R** [17], **IL4** [18], **IL4R** [19], **NOD1** [20], **PAFAH** (ang. Platelet Activating Factor acetylhydrolase) [21], **PHF11** [22], **SPP1** [23], **STAT6** [24], **TNF α** [25], **CC10** [26], **CTLA-4** [27] ze stężeniem IgE w surowicy krwi w powiązaniu z podłożem atopowym.

Badanie GWAS

W pierwszym badaniu typu GWAS dotyczącym stężenia IgE zaobserwowano udział genów FCER1A, STAT6 i RAD50 [28], które wykazały związek ze stężeniem IgE również w późniejszych badaniach [29, 30]. W badaniu populacji brytyjskiej osób urodzonych w 1958 roku wykazano natomiast związek polimorfizmu rs6561505 zlokalizowanego na chromosomie 13q14 w obrębie genu FNDC3A [31]. Natomiast badania typu GWAS w populacjach azjatyckich (koreańskiej i chińskiej) nie wykazały istotnego związku żadnego z genów ze stężeniem IgE [32, 33]. Metaanaliza przeprowadzona w kilku grupach etnicznych zidentyfikowała polimorfizm w pobliżu genu HLA-DQB1 jako predyktor stężenia całkowitego IgE [34].

Badania Chang'a i wsp.

Biorąc pod uwagę rozbieżności w wynikach uzyskanych w badaniach genetycznych dotyczących IgE sugeruje się udział różnych genów na różnych etapach rozwoju, co było podstawą najnowszego badania przeprowadzonego przez Chang'a i wsp. [35]. Hipotezę badawczą stanowiło założenie, że wielkość produkcji IgE w poszczególnych latach życia dziecka jest uwarunkowana odmiennymi genami. W tym celu przeanalizowano związek między stężeniem IgE we krwi dzieci na różnym etapie rozwoju (noworodek, 1,5 roku, 3 lata, 6 lat) a różnymi genami kandydującymi. Przebadano 384 polimorfizmy typu SNP w 159 genach kandydujących w rozwoju alergii. Zaobserwowano istotną korelację między stężeniem IgE w krwi pępowinowej a późniejszym stężeniem całkowitych IgE w okresie dzieciństwa oraz znaczącą korelację między stężeniem IgE w poszczególnych latach życia, co sugeruje, że uczulenie alergiczne rozwija się już w okresie życia płodowego.

Wyniki poprzedniego badania zespołu Chang'a i wsp. analizujące wpływ genów kandydujących na stężenie IgE wykazały istotne asocjacje 11 genów (IL13, IL17A, IL2RA, CCL17, CXCL1, PDGFRA, FGF1, HAVCR1, GNAQ, C11orf72, ADAM33) z podwyższonym (>0,5 kU/L) stężeniem IgE w krwi pępowinowej [36]. W analizie oddziaływań międzygenowych wykazano, że na podwyższone stężenie IgE w krwi pępowinowej istotnie wpływają interakcje genów IL13 i IL17A wraz z genami stresu oksydacyjnego. Natomiast w najnowszym badaniu Chang'a i wsp. [35] wykazano istotny związek 53 polimorfizmów typu SNP w 37 genach ze stężeniem IgE w różnym wieku. Najistotniejszy związek z podwyższonym stężeniem IgE w krwi pępowinowej wykazano dla polimorfizmu rs1800925 w genie IL13, natomiast w wieku 6 lat najsilniejszą asocjację z podwyższonym stężeniem IgE zaobserwowano dla polimorfizmu rs1431399 genu HLA-DPA1. Pięć genów związanych z podwyższonym IgE w okresie noworodkowym wykazało również asocjację w wieku 3 lat. Natomiast polimorfizmy genu CD209 wykazały związek ze zwiększonym stężeniem IgE zarówno w grupie trzylatków jak i sześciolatków. Dla polimorfizmów genu CYFIP2 zaobserwowano istotny związek z podwyższonym IgE w okresie noworodkowym oraz w wieku 3 i 6 lat. Spośród analizowanych polimorfizmów 9 genów związanych z odpornością wrodzoną 13 z nich wykazało związek z podwyższonym lub obniżonym stężeniem IgE: CCR5, TNFA, IL6, CLEC2D, CLEC7A, CLEC9A, CCL17, CX3CL1 i CD209. W przypadku grupy genów związanych z odpornością swoistą, 19 spośród analizowanych SNPów wykazało związek ze stężeniem IgE: IL5RA, CD80, IL13, IL9, HAVCR1, HAVCR2, IL17A, HLA-DPA, HLA-DQA, TAP1, IL2RA, RAG2, IL4R i IFNGR2. Ponadto, 21 polimorfizmów zlokalizowanych w obrębie genów związanych z odpowiedzią na stres wykazało związek ze stężeniem IgE we wszystkich grupach wiekowych: PTPN22, PDGFRA, GC, FGF1, CYFIP2, GSR, GNAQ, C11orf74, EHF, C11orf72, GSTP1, EMR3, XRCC1 i ADAM33.

W badaniu Chang'a i wsp. [35] zbadano również wpływ interakcji międzygenowych na podwyższone stężenie IgE. Po uwzględnieniu w analizie zmiennych takich jak ekspozycja na dym papierosowy, płęć i obciążenie atopią u rodziców zaobserwowano istotny wpływ interakcji polimorfizmu rs324981 w genie NPSR1 z polimorfizmem rs2282797 w genie FGF1 w grupie półtorarocznych dzieci. W wieku 3 lat istotne w uwarunkowaniu stężenia IgE okazały się interakcje polimorfizmu rs1800925 genu IL13 z polimorfizmem rs767007 genu CYFIP2 oraz polimorfizmem rs755933 genu PDE2A. W 6 r.ż. na stężenie IgE najistotniej wpływały interakcje polimorfizmów: rs1560011 genu CLEC2D, rs10210631 genu COLEC11 oraz rs2857656 genu CCL2.

Podsumowując wyniki badania, Chang i wsp. [35] wykazali dynamiczny charakter asocjacji genetycznych wpływających na stężenie IgE z odmiennym profilem genetycznym w różnych okresach dzieciństwa (okres pourodzeniowy, 1,5 roku, 3 rok życia oraz 6 rok życia).

Polimorfizm genu IL13 okazał się najsilniej związany ze stężeniem IgE w okresie noworodkowym, przy czym asocjacja z tym genem okazała się istotna aż do 3 r.ż., natomiast allele genu HLA klasy II nie wykazały związku z produkcją IgE u małych dzieci, okazały się natomiast istotne dopiero po osiągnięciu 6 r.ż. O ile udział genu IL13 w produkcji IgE został dobrze poznany, o tyle udział genu HLA klasy II nie jest bezpośrednio powiązany z wielkością wytwarzania IgE. Jedną z hipotez zakłada, że warianty HLA mogą modyfikować prezentację alergenów limfocytom Th, stymulując różnicowanie subpopulacji Th2 i aktywację przełączania klas przeciwciał w kierunku wytwarzania IgE przez aktywowane limfocyty B [37].

Wykazano również, że w różnym wieku oddziaływania między różnymi genami wpływają na produkcję IgE, co sugeruje, że predykcja rozwoju uczulenia alergicznego w okresie

okołourodzeniowym jest zależna od określonego profilu genetycznego oraz czynników środowiskowych w zależności od wieku dziecka.

Pracę nadesłano 2013.10.01
Zaakceptowano do druku 2013.10.19

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo w dostępne redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)