

Polimorfizm liczby kopii – potencjalne markery genetyczne astmy i chorób alergicznych?

przeгляд badań

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

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

Copy number variation – potential genetic markers of asthma and allergic diseases?

S U M M A R Y

Copy number variation (CNV) is a structural variation in human genome and includes duplication or deletion of particular chromosomal region. This type of variation is associated with alteration in expression of many genes that modify the risk of asthma and allergy. This is associated with higher frequency of CNV polymorphism in the chromosomal regions bearing genes related to immunity. The present review includes the most important papers performed so far on the role of CNV in asthma and allergy. The results, although inconsistent, indicate the potential role of CNV in allergy and asthma susceptibility.

Polimorfizm liczby kopii (ang. copy number variation – CNV) jest polimorfizmem strukturalnym i polega na zwiększeniu lub zmniejszeniu liczby kopii danego regionu chromosomowego w genomie. Polimorfizm tego typu wiąże się ze zmianą regulacji ekspresji wielu genów modyfikując tym samym ryzyko zachorowania m.in. na astmę i choroby alergiczne. Wiaże się to między innymi ze zwiększoną częstością występowania polimorfizmów CNV w regionach genomu, w których znajdują się geny związane z odpowiedzią immunologiczną. Niniejsza praca stanowi przegląd najważniejszych badań dotyczących roli polimorfizmu CNV w astmie i chorobach alergicznych. Wyniki uzyskane w tych pracach są niejednoznaczne, jednakże wskazują na potencjalną rolę w polimorfizmu typu CNV uwarunkowaniu astmy i chorób alergicznych.

Szczepankiewicz A.: Polimorfizm liczby kopii – potencjalne markery genetyczne astmy i chorób alergicznych? – przegląd badań. *Alergia*, 2015, 2: 25-26

Do niedawna znakomita większość badań genetycznych chorób złożonych, w tym również astmy i chorób alergicznych, skupiała się wokół analizy polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide polymorphism, SNP), które są

najczęściej występującym rodzajem polimorfizmu sekwencji DNA. Jednakże identyfikacja polimorfizmów typu SNP w genach kandydujących wyjaśniła jedynie niewielką część podatności genetycznej leżącej u podłoża astmy, której odziedziczalność wynosi 36-79%, jak wykazały badania genetyczne bliźniąt [1]. To zjawisko tzw. brakującej odziedziczalności (ang. missing heritability), występujące również w innych chorobach złożonych, przyczyniło się do poszukiwania innych typów zmienności genetycznej.

W wyniku niezależnych badań opublikowanych w 2004r. wykazano, że częstą przyczyną zmienności w genomie człowieka mogą być również duże zmiany strukturalne, powszechnie obecne w sekwencji DNA tzw. polimorfizm liczby kopii (ang. copy number variation, CNV) [2, 3].

Polimorfizm liczby kopii dotyczy segmentów DNA o wielkości od 1 kpz do kilku Mpz, w których zaobserwowano zwiększenie lub zmniejszenie liczby kopii danego regionu chromosomowego. Wykazano, że zmienność tego typu dotyczy ok. 5% genomu człowieka i jest związana z regulacją ekspresji wielu genów [4, 5], modyfikując tym samym ryzyko zachorowania m.in. na astmę i choroby alergiczne. Wiąże się to między innymi ze zwiększoną częstością występowania polimorfizmów CNV w regionach genomu, w których znajdują się geny związane z odpowiedzią immunologiczną i mechanizmami odpornościowymi. Ponadto, jednym z lepiej opisanych związków między występowaniem polimorfizmu CNV a astmą jest gen transferazy S-glutationu (GSTM1), którego wariant zerowy (ang. null), występujący u ok. 50% populacji kaukaskiej, jest związany z astmą [6-9]. Ponadto, polimorfizm liczby kopii często występuje w regionach genomu o dużym zagęszczeniu genów, a warianty typu CNV (delecje lub insercje 1 liczby kopii) są sprzężone z polimorfizmami typu SNP, i mogą być przyczyną obserwowanych asocjacji tych polimorfizmów z astmą [5, 10-12].

Badania Ferreira i Tantisira

Ze względu na strukturę CNV i początkowo duże trudności metodologiczne w badaniu tego typu zmienności genetycznej, do tej pory opublikowano niewiele prac weryfikujących znaczenie polimorfizmu liczby kopii w astmie i chorobach alergicznych. W jednym z pierwszych badań tego typu polimorfizmu w astmie przeprowadzonym przez Ferreirę i wsp. w dużej populacji australijskiej [13] zaobserwowano, że obecność dużej delecji (300 kpz) w regionie chromosomowym 17q21 może wpływać na ryzyko astmy, jednak asocjacja ta nie osiągnęła istotności statystycznej w skali genomu. Co ciekawe, delecja w regionie 17q21 pokrywa się z regionem ulegającym inwersji (900 kpz), który zidentyfikowano w badaniu Tantisira i wsp. [14] jako związany z odpowiedzią na glikokortykosteroidy w astmie. Jednakże wyniki te wymagają dodatkowych badań celem potwierdzenia roli tej delecji w patogenezie astmy.

Badania Rogers i wsp.

W dużym badaniu Rogers i wsp. [15] analizowano wpływ ponad 20 tysięcy polimorfizmów typu CNV na 270 genów kandydujących dla astmy w populacji 1212 osób biorących udział w badaniu klinicznym CAMP (The Childhood Asthma Management Program) [16, 17]. Zaobserwowano 69 częstych polimorfizmów CNV (częstość występowania >5%) zlokalizowanych w obrębie 58 genów związanych z astmą (21% analizowanych genów), a większość z nich dotyczyła utraty liczby kopii. W badaniu zaobserwowano słabą asocjację 2 regionów CNV z astmą, jeden w obrębie intronu genu NOS1 kodującego syntazę 1 tlenku azotu odpowiedzialną za syntezę tlenku azotu z L-argininy. Wariant ten, chociaż obecny jedynie u 1% badanej populacji, był obecny tylko u rodziców dzieci z astmą, natomiast nie ulegał przekazaniu chorym dzieciom, co może sugerować jego protekcyjny

wpływ. Drugi z polimorfizmów CNV związanych z astmą znajduje się w sąsiedztwie genu SERPINA3 kodującego inhibitor proteazy serynowej.

Badania Roscioli i wsp.

Udział polimorfizmu CNV analizowano również w mniejszym badaniu Roscioli i wsp. [18], w którym zasugerowano, że przyczyną zaburzonej regulacji procesów apoptozy nabłonka oddechowego obserwowanej w astmie może być polimorfizm w genie BIRC4 kodujący inhibitor apoptozy sprzężony z chromosomem X. Analizowano m.in. polimorfizm typu CNV w grupie 203 osób chorujących na astmę i 198 osób z grupy kontrolnej, jednakże nie zaobserwowano obecności tego polimorfizmu w badanej grupie, co może wynikać z niewielkiej grupy badanej, biorąc pod uwagę rzadkie występowanie polimorfizmu tego typu.

Badania Vishweswaraiah i wsp.

Najnowsze badanie dotyczące analizy polimorfizmu typu CNV w astmie dotyczyło 300 genów kandydujących i obejmowało populację 1715 osób z 12 różnych grup etnicznych [19]. Wyniki tego badania wskazują na modyfikującą rolę polimorfizmu typu CNV w obrębie 3 genów związanych z astmą: CCL3L1, ADAM8 i MUC5B. Wykazano, że w zależności od rodzaju polimorfizmu CNV (delecja lub duplikacja) obserwowano różną liczbę kopii tych genów (od 0 do 4), co miało znaczący wpływ na ekspresję białek kodowanych przez te geny. Zaobserwowano związek nadmiaru białka MUC5B oraz zmniejszonej ilości białka CCL3L1 z patogenezą astmy.

Udział polimorfizmu typu CNV wykazano również w chorobach alergicznych, m.in. atopowym zapaleniu skóry [20]. Przełomowym odkryciem w badaniach genetycznych dotyczących atopowego zapalenia skóry była mutacja w genie filagryny (FLG), która odgrywa kluczową rolę w regulacji bariery ochronnej naskórka. Gen filagryny należy do tzw. genów fuzyjnych i jest wysoce polimorficzny (polimorfizm CNV), ponieważ w jego obrębie znajdują się niemal identyczne powtórzenia tandemowe (10, 11 lub 12) w eksonie 3, o długości ok. 1000 par zasad [21, 22]. Każde z tych powtórzeń koduje funkcjonalne białko o długości 324 aminokwasów, a w zależności od liczby powtórzeń powstaje 10, 11 lub 12 kopii monomeru filagryny, co może wpływać na ilość białka filagryny powstającego w keratynocytach, modyfikując w ten sposób podatność na atopowe zapalenie skóry. Do tej pory wykazano, że mutacje związane z utratą funkcji genu powodują niedobór filagryny, co jest istotnym czynnikiem ryzyka w rozwoju AZS [23-25].

Badanie Browna i wsp.

W badaniu Brown i wsp. [20] wykazano, że większa liczba kopii w genie filagryny ma działanie protekcyjne pod względem ryzyka zachorowania na atopowe zapalenie skóry, co potwierdza, że zwiększenie ekspresji filagryny może mieć działanie terapeutyczne lub profilaktyczne w AZS. Zwiększenie ilości filagryny nawet o 5-10% (wariant CNV o większej liczbie kopii genu) znacząco redukuje ryzyko AZS. Jednocześnie badanie Brown i wsp. wykazało, że efekt polimorfizmu CNV jest niezależny od mutacji związanych z utratą funkcji w genie filagryny, które również zwiększają ryzyko zachorowania na AZS, ale występują jedynie u około 10% chorych [26, 27].

Podsumowanie

Wyniki badań nad rolą polimorfizmu typu CNV w astmie są niejednoznaczne, jednakże wskazują, że mogą one odgrywać rolę w astmie i chorobach alergicznych. Szczególnie

uzasadnione wydają się badania ukierunkowane na analizę CNV w znanych genach kandydujących odgrywających istotną rolę w patogenezie astmy i alergii jak również identyfikacja nowych markerów genetycznej podatności na astmę i alergię wśród polimorfizmów typu CNV w całym genomie. Jednak postęp w badaniach ograniczają trudności metodologiczne związane ze strukturą CNV oraz znaczne koszty. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2015.06.03

Zaakceptowano do druku 2013.06.05

Konflikt interesów nie występuje.

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

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)