

# Rola genu ORMDL3 w patogenezie astmy

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.  
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab.  
Anna Bręborowicz

G E N E T Y K A – N O W O Ś C I

## The role of ORMDL3 in the pathogenesis of asthma

### S U M M A R Y

One of the genes important in the pathogenesis of asthma and confirmed by numerous independent studies is ORMDL3 gene encoding a transmembrane protein bound to the endoplasmic reticulum. ORMDL3 gene is the first gene identified by GWAS method in asthma. The studies also showed the association of increased ORMDL3 gene expression and changes in its epigenetic regulation with asthma. Understanding the exact function and role of ORMDL3 gene in asthma may help to develop novel strategies and improved therapeutic approaches for asthma.

**Jednym w niewielu genów istotnych w patogenezie astmy i potwierdzonych w wielu niezależnych badaniach jest gen ORMDL3, kodujący białko transbłonowe zakotwiczone w siateczce śródplazmatycznej. Gen ORMDL3 jest pierwszym genem w astmie zidentyfikowanym metodą GWAS. Wykazano również związek zwiększonej ekspresji tego genu oraz zmian w regulacji epigenetycznej z astmą. Dokładne poznanie funkcji genu ORMDL3 może pomóc w opracowaniu nowych leków oraz strategii prewencyjnych astmy.**

Szczepankiewicz A: Rola genu OR MDL3 w patogenezie astmy. *Alergia*, 2016, 1: 23-24

Znaczący postęp w badaniach genetycznych i dynamiczny rozwój technologii ostatnich lat przyczynił się do lepszego zrozumienia patogenezy astmy. Mimo to, nadal istnieje wiele niewiadomych dotyczących podłoża genetycznego w astmie, spowodowanych nie tylko przez różnorodność fenotypów klinicznych, ale również niejednoznaczne wyniki badań genetycznych, publikujących często sprzeczne odkrycia.

Jednym w niewielu genów istotnych w patogenezie astmy i potwierdzonych w wielu niezależnych badaniach jest gen ORMDL3, kodujący białko transbłonowe zakotwiczone w siateczce śródplazmatycznej. Gen ORMDL3 jest przykładem pierwszego genu zidentyfikowanego w astmie metodą GWAS (ang. genome wide association study), tj. równoczesnej analizy setek tysięcy polimorfizmów w genomie człowieka [1].

W badaniu tym wykazano, że kilka polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide polymorphism, SNP) związanych z występowaniem astmy dziecięcej koreluje ze zwiększoną ekspresją genu ORMDL3, wskazując, że warianty genetyczne regulujące ekspresję tego genu są wyznacznikami rozwoju astmy dziecięcej [1].

Co istotne i rzadko spotykane w badaniach genetycznych chorób złożonych takich jak astma, udział genu ORMDL3 w rozwoju astmy dziecięcej potwierdzono w kilkunastu niezależnych badaniach [2].

U człowieka gen ORMDL3 jest zlokalizowany na chromosomie 11 i koduje białko należące do rodziny białek związanych z siateczką śródplazmatyczną w komórce. Z uwagi na dużą konserwatywność sekwencji tego białka u kręgowców przypuszcza się, że pełni ono kluczowe funkcje w komórce.

## Warianty genu ORMDL3 a fenotypy astmy

W badaniu Toncheva i wsp. wykazano, że polimorfizmy w genach ORMDL są związane z występowaniem astmy oraz podwyższonym poziomem białka ORMDL [3]. Związek ORMDL3 z astmą potwierdzono w badaniach różnych populacji [4, 5]. Dalsze analizy wykazały, że polimorfizmy genetyczne regulujące ekspresję ORMDL3 mogą prowadzić do rozwoju astmy [3, 6-8] i są szczególnie istotne w patogenezie astmy dziecięcej [1, 9-19]. W analizie różnych fenotypów astmy i związanych z nią fenotypów zaobserwowano również związek wariantów tego genu z alergicznym nieżytem nosa [6] oraz ze zwiększonym stężeniem całkowitych IgE [20].

## Warianty ORMDL3 a ekspozycja środowiskowa

W kilku badaniach analizowano wpływ ekspozycji na środowiskowe czynniki ryzyka na gen ORMDL3 i astmę. Zaobserwowano m.in., że allel A polimorfizmu rs8076131 może być czynnikiem ryzyka w rozwoju astmy dziecięcej, a ryzyko to może zwiększać ekspozycja na dym papierosowy we wczesnym dzieciństwie [21]. W późniejszym badaniu potwierdzono, że warianty polimorficzne regionu chromosomowego 17q12-21 w połączeniu z ekspozycją na dym tytoniowy są istotnym czynnikiem ryzyka astmy dziecięcej, ale wyniki tego badania nie potwierdziły związku z wiekiem początku objawów [13]. W badaniach populacji Wielkiej Brytanii potwierdzono związek polimorfizmów locus 17q12-21 jako czynników ryzyka astmy u dorosłych jak i związku polimorfizmów i palenia jako czynników związanych z upośledzoną funkcją płuc [22].

Wyniki te wskazują, że ekspozycja na dym papierosowy jest czynnikiem ryzyka astmy zarówno u dzieci jak i dorosłych i że w procesie tym uczestniczy gen ORMDL3.

## Regulacja epigenetyczna ORMDL3

Zwiększoną ekspresję ORMDL3 obserwuje się w przypadku słabej odpowiedzi na terapię wziewnymi glikokortykosteroidami [8]. W badaniach in vitro wykazano, że ekspresja genu ORMDL3 podlega regulacji przez kilka czynników transkrypcyjnych (Est-1, p300 i CREB), których stężenie koreluje z ekspresją ORMDL3 u pacjentów ze świszczącym oddechem [23]. Późniejsze badania wykazały również, że bezpośrednim regulatorem ekspresji genu

ORMDL3 jest STAT6 [24], co potwierdzają wyniki wcześniejszych badań, że oba geny, ORMDL3 i STAT6 są związane z astmą [25]. Co więcej, badania nad strukturą chromatyny wykazały, że polimorfizm rs12936231 genu ORMDL3 wpływa na formowanie nukleosomu i w konsekwencji, ekspresję genów regionu chromosomowego 17q12, w tym genu ORMDL3 [26]. Wykazano również związek astmy ze zmianami w metylacji genu ORMDL3 [27].

W najnowszym badaniu zaobserwowano, że poziom metylacji genów oraz polimorfizmy niezależnie wpływają na poziom ekspresji ORMDL3 i są związane z astmą dziecięcą [28]. W badaniu tym potwierdzono, że regulacja ekspresji genu ORMDL3 jest zmieniona w astmie głównie poprzez zmiany w regulacji epigenetycznej.

## **Rola ORMDL3 w odpowiedzi immunologicznej i patogenezie astmy**

Rola ORMDL3 w chorobach zapalnych i autoimmunologicznych była przedmiotem wielu badań, które wykazały, że ORMDL3 ulega ekspresji w limfocytach [29], eozynofilach [30], makrofagach [31] i komórkach nabłonka oddechowego [32], a zwiększoną ekspresję ORMDL3 opisano u pacjentów z astmą [1, 17] oraz po prowokacji alergenami m.in. albuminy jaja kurzego [32], pleśni [30] lub roztoczy kurzu domowego (HDM) [33]. Wykazano również, że nadmierna ekspresja ORMDL3 po stymulacji różnymi alergenami u pacjentów z astmą zależy od genotypu polimorfizmów tego genu [3, 6-8].

Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że nadekspresja ORMDL3 u myszy zwiększa ekspresję ATPazy siateczki sarkoplazmatycznej zależnej od jonów wapnia (SERCA)2b, którą sugerowano jako gen ryzyka w astmie [31], a w badaniu Cantero-Recasens i wsp. potwierdzono bezpośrednią interakcję między ORMDL3 i SERCA2b [34]. Ponadto, zwiększoną ekspresję mediatorów stanu zapalnego takich jak interleukiny, TNF $\alpha$  czy chemokiny obserwuje się jedynie przy zwiększonej ekspresji ORMDL3 [30]. Podobną rolę ORMDL3 w produkcji cytokin stanu zapalnego zaobserwowano u myszy po prowokacji alergenem roztoczy kurzu domowego (HDM). Myszy z nadmierną ekspresją ORMDL3 wykazywały cechy remodelingu dróg oddechowych charakterystyczne dla astmy [31, 33], natomiast myszy traktowane antybiotykiem wyizolowanym z grzybów Mycelia (ang. myriocin), który zmniejsza syntezę sfingozyny, wykazywały cechy nadreaktywności dróg oddechowych po wziewnej metacholinie [35].

## **Perspektywy**

Wyniki dotyczące badań nad genem ORMDL3 i jego roli w astmie są istotne zarówno ze względów poznawczych, jak również dla opracowania nowych metod terapii i strategii prewencyjnych tej choroby.

**W badaniach nad oddziaływaniami genetyczno-środowiskowymi wykazano, że zwiększone ryzyko rozwoju astmy dziecięcej w przypadku obecności wariantu genu ORMDL3 można minimalizować poprzez modyfikację ekspozycji środowiskowej np. obecność zwierząt gospodarskich we wczesnym okresie życia może wywierać działanie protekcyjne pod względem rozwoju astmy w przypadku obecności niekorzystnego allelu [36].**

Obiecujące są również wyniki badań nad zastosowaniem leków ukierunkowanych na ORMDL3 w leczeniu astmy. Wykazano, że zwiększoną ekspresję ORMDL3 po prowokacji alergenem u myszy zmniejsza podanie pochodnej antybiotyku izolowanego z grzybów, FTY720 [33]. U myszy traktowanych FTY720 obserwowano normalizację poziomu ceramidów, jak również zmniejszenie nadreaktywności dróg oddechowych oraz spadek ekspresji cytokin zapalnych, co wskazuje na możliwe zastosowanie FTY720 w leczeniu astmy alergicznej.

Chociaż wiedza na temat ORMDL3 jest znacząca, nie jest jednak kompletna. Większość badań skupiała się na badaniu regulacji ekspresji genu, natomiast niewiele uwagi poświęcono jak dotąd mechanizmom degradacji, które mogą być równie istotne. Jednak z wykorzystaniem dostępnych obecnie narzędzi biologii molekularnej w najbliższym czasie możliwe będą znaczące odkrycia dotyczące ORMDL3 i jego roli w astmie.



Pracę nadesłano 2016.03.20

Zaakceptowano do druku 2016.04.01

Konflikt interesów nie występuje.

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

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

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)