

Az allergia genetikája

Dr. Raskó István
MTA SZBK Genetikai Intézet

Az allergiás betegségek pathomechanizmusának megértését új megközelítésekkel gazdagítja a kialakulásukért felelős genetikai faktorok megismerése. Míg a legtöbb betegség pathofiziológiájának megvannak az általánosan elfogadott betegségmodelljei, az oki megismerés teljessége és új therápiás targetek azonosítása céljából elengedhetetlen a genetikai tényezők vizsgálata. A genetikai, genomikai vizsgálatok eredményességét bizonyítja a régi modellek revideálási foka. Az allergiás betegségek durva osztályozása szerint a kizárólag szezonális megjelenésű allergiás rhinitis mellett, amely a modern társadalmak felnőtt lakosságának 30%-át, gyermeklakosságának 40%-át kínozza, a táplálékallergiák diétafüggő körképén át, a környezeti faktorokra exacerbálódó asthmán keresztül a krónikusan jelenlévő eccémás kórképek tömege tartozik ehhez a betegségcsoporthoz. Bár minden recens review szerint az allergia a modern kor betegsége és populáció szintű járványszerű gyakorisága összefüggésbe hozható a jobb higiénés környezettel (erre példa, hogy gyakoribb volt az iparilag fejlettebb, de tisztább környezetet kialakító Nyugat Németországban, mint az iparilag szennyezett Kelet Németországban, vagy gyakoribb a skandináv országokban, mint a balti államokban) én mégis kétlem, hogy ne lett volna jelen az emberiség korábbi korszakaiban, csak a megfelelő diagnózis hiányában egy részüket nem ismerték fel.

Az allergiás állapotok kialakulásában szerepet játszó genetikai tényezők szerepét és fontosságát mutatják a betegségek családi halmazódása, a betegségek preferenciált öröklése az érintett anyától, valamint az ikervizsgálatok eredményei.

A genetikai rendellenességgel - betegségokozó mutációval vagy betegségre hajlamosító variánssal - született egyén betegsége jelentős részben a környezettől függően alakul ki. Mind a tudományos kutatásban, mind az

eredmények gyakorlati (diagnosztikai vagy terápiás) alkalmazásában, vezérlő paradigmának kell tehát elfogadni a genetika és környezet egymáshoz való viszonyát, azt, hogy minden egyén – genetikai adottságai szerint – környezetétől függő saját rizikóval rendelkezik.

Az allergiás kórképek genetikai szempontból a komplex betegségek kategóriájához tartoznak. A komplex betegségek kialakulásában résztvevő allélvariációk azonosítása nem könnyű feladat, miután hozzájárulásuk a betegségek kialakulásához kis effektivitású, ráadásul ez a hatás a környezeti tényezők által módosul. (Az allélek olyan variánsok, amelyek hasonlóak, de nem azonosak és génjük ugyanazon a kromoszómán, ugyanazon a helyen található). Valószínűleg ez tükröződik abban a tényben, hogy az egyik populációban lényeges szereppel bíró alléleknek egyáltalán nincs, vagy minimális szerepük van egy másikban.

A teoretikus modell alapján, ha a gyakori betegséget hordozó egyének csoportjának genotípusát összehasonlítjuk az ugyanezt a betegséget nem hordozó egyének csoportjának genotípusával, akkor bizonyos genotípusok mindig kapcsolatba hozhatók azokkal az egyénekkel, akik a betegségben szenvednek. (A genotípus egy adott lokusz genetikai információtartalma) Ezeknél a betegségeknel kétféle stratégia alapján lehet kiválasztani a vizsgálati személyeket. Az egyik esetben nagy családok vizsgálatában meghatározzák a beteg és egészséges családtagok betegséggel kapcsolatba hozható alléljeinek az öröklődését. Ezt az eljárást kapcsoltsági analízisként ismerik. A második esetben egészséges és beteg csoportokat választanak. Utóbbit asszociációs vizsgálatokként jegyzik. Míg az első esetben viszonylag kevés nagycsalád vizsgálata elegendő, a második esetben nagy számú egyén vizsgálata szükséges az eredményességhez. A kontrolcsoport kiválasztása kruciálisan fontos. A modern vizsgálatokban ún. méta-analízissel összegzik a különböző populációkon, különböző laboratóriumok által végzett azonos betegségre vonatkozó genetikai adatokat.

Orvosi szempontból a súlyossága miatt, de a betegség következményei miatt is, a legfontosabb kórkép az asthma. *„Mivel az asthma gyógyítása, ahogy minden orvos megfigyelte, aki megpróbálta megszüntetni ezt a chronikus betegséget, nagyon nehéz és gyakran sikertelen, azért én arra a következtetésre jutottam, hogy ennek a betegségnek az igazi természetét nem ismerik, vagy nem találták meg azt a gyógyszert, amivel a gyógyítás megoldható.”* (JA Floyer, 1717. „Tanulmány az asthmáról”) Ez a 18. századi megállapítás máig érvényes, miután az asthma alapvető kiindulási tényezői még mindig jórészt ismeretlenek és az új gyógyszerek, bár hatásosak, inkább symptomatikusak és a betegséget nem gyógyítják. Az

asthma prevalenciája az utóbbi 20 évben drámaian megnőtt, a világban kb. 150 millióan szenvednek ebben a kórképben.

A komplex betegségek genetikai hajlamosító tényezőinek kutatására ma már bevált forгатókönyvek állnak rendelkezésre, amelyek a DNS microarray (DNS chip, DNS lapka) technológiával kiegészülve az allergiás kórképek genetikai hátterének megfejtésében jelentős eredményekhez vezettek. A genetikai faktorok hozzájárulása a betegség pathomechanizmusához becslések szerint 36-79% között mozog. Vannak olyan genetikai hajlamosító faktorok, amelyek átfednek az asthma és az egyéb allergiás kórképek között és vannak egyediek. A legtöbb asthmás atópiás is, aeroallergénekre és élelmiszerekre mutatott allergiás diathesis-sel, vagy subklinikai allergiával, emelkedett serum IgE szinttel. A modern genetikai módszertan mesterségbeli szabályainak megfelelően számos olyan, nagy populációkat érintő vizsgálat történt, amelynek a célja a hajlamosító genetikai faktorok azonosítása volt. Kétféle stratégiát alkalmaztak; a teljes genom szűrését, majd a pathomechanizmusban érintett kromoszómális régió azonosítása után a pozicionális klónozást, vagy az un. jelölt gén megközelítést. Az utóbbi esetben az ismert gének biológiai funkciója ismeretében végzik a vizsgálatokat és asszociációkat keresnek a génekben meglévő polimorfizmusok és az asthma, vagy asthmahoz kapcsolódó pathológiai bélyegek között. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményeként számos gént azonosítottak és néhány esetben a géneknek a patomechanizmusban betöltött funkcióját is megismerték (Táblázat).

Az emberi gének térképezése, szekvenciájuk megfejtése és az ezekből származó hatalmas adathalmaz után a figyelem a gének és az általuk meghatározott fehérjék funkciójának megismerésére, az egészséges és beteg állapotok molekuláris elkülönítésére koncentrálódik. Előtérbe került az egészséges és beteg szövetek, a különböző stresszállapotú, vagy különböző gyógyszerekkel kezelt sejtek, szövetek génkifejeződésben is megnyilvánuló különbségeinek vizsgálata. Figyelembe véve a sikerhez szükséges pénzügyi és infrastrukturális igényeket csak multinacionális/ipari együttműködés (amely oly sikeres volt a Humán Genom Program esetében) hozhat olyan átütő eredményeket, az allergiás betegségek és közöttük az asthma esetében is, amelyek therápiás lehetőségekké konvertálhatók.

Asthmára, vagy asthmához kapcsolható pathológiai állapotokra hajlamosító gének

Kromoszómális lokalizáció	Gén	Funkció
<i>6p24-21</i>	MHC	az allergénekre adott IgE válasz szabályozása
<i>11q13-21</i>	FcεRI-β	7 szeresére növeli az IgE receptor választ
<i>13q14</i>	PHF11	atópiához köthető, transzkripció szabályozó, az immunoglobulin szekréciót és a B sejtek klonális expanszióját módosítja
<i>5q34</i>	IL géncsoport	mastocytá, eosinofil, basofil sejt-funkciók szabályozása (a familiális eozinofiliához és a Netherton betegséghez - erythroderma, atópia, magas IgE-is kapcsolható)
<i>20p13</i>	ADAM33	a tüdőszövet architektúrájának, funkciójának szabályozása, citokin stimuláció
<i>2q1</i>	DPP10	szerin proteáz, a citokinek szerkezetét szabályozza
<i>11</i>	ETS-2, ETS-3	epithélium-specifikus transzkripciós faktor
<i>5</i>	protocadherin-1 gén (PCDH1)	calcium-függő sejt sejt adhézió szabályozás
<i>2q33</i>	citotoxikus T limfocita-asszociált gén (CTLA4)	ETS tartalmú transzkripciós komplex számára kötőhelyet teremt

Az élettudományi kiemelt célprogramok egyik közös megközelítési módja a funkcionális genomika. A funkcionális genomika a tudomány, technológia, informatika segítségével történő problémamegközelítés a genom programokkal megfejtett genomszekvenciák funkcionális szerepének megértésére. Alkalmazásához a genomszekvenciák mellett szükséges

automatizált mérőmódszerek (DNS-lapka technológia), megfelelő informatikai háttér, a proteomika eszköztára (a proteomika segítségével mód nyílik a proteinek azonosítására, a szintézis utáni esetleges modifikációk megállapítására. Ez azért különösen jelentős, mert a gének szekvenciáiból nem lehet arra következtetni, hogy az adott fehérjék transzláció utáni modifikációi hogyan történnek.) valamint a gének *in vivo* funkcionális jellemzéséhez elengedhetetlen a modell szervezetek, így a *Drosophila*, *Arabidopsis*, egér és különböző, tenyésztett állati sejtek adatainak ismerete. (Ezek génjei kifejeződésének *in vitro* megváltoztatásával következtethetünk a gének funkciójára, felhasználhatjuk az egyes gének szekvencia-homológiáját a magasabbrendű génműködés szabályozási útvonalai megértésében.) A funkcionális genomikai megközelítések jelentik a 21.század nagy orvosi reménységét, ugyanis ezek közelebb vihetnek az allergiás kórképek molekuláris patológiájának a megismeréséhez és új típusú therápiás protokollok megteremtéséhez is.

Világos az is, hogy egyetlen technológia nem képes a kitűzött célokat elérni, azokat kombinálni kell és flexibilisnek kell lenni, valamint a funkcionális genomikát integrálni kell a fehérje kémia, biokémia, klasszikus genetika, élettan, klinikai orvostudomány technikai lehetőségeivel.