

Czynniki środowiskowe i genetyczne wpływające na rozwój alergii dróg oddechowych

Environmental and genetical factors in airway allergies

Katarzyna Idzik

Pracownia Toksykologii Genetycznej, Zakład Szkodliwości Czynników Chemicznych. Kierownik pracowni: dr n. med. N. Pawlas
Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego. Dyrektor IMPiZŚ: dr n. med. P.Z. Brewczyński

STRESZCZENIE

Obecnie ponad 23% ludności w krajach rozwiniętych cierpi na alergiczne zapalenie dróg oddechowych. Liczba chorych znacznie zwiększyła się na przestrzeni ostatnich lat. Na początku XX wieku jedynie 1% populacji dotknięta była schorzeniami alergicznymi. Reakcja na alergeny wziewne jest mocno zróżnicowana osobniczo. Alergia wywoływana jest przez współdziałanie czynników środowiskowych i genetycznych. Poza ekspozycją na alergen, na rozwój alergii mają wpływ czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczenie powietrza, zagrożenie dymem tytoniowym, dieta i przyzwyczajenia higieniczne. Prawdopodobnie, wzrastające zapylenie i zanieczyszczenia gazowe powietrza odpowiadają za wzrost zachorowalności na alergiczne zapalenie dróg oddechowych. Nie jest jasna przyczyna różnorodności objawów i mechanizm, który predysponuje do rozwoju alergii. Na rozwój choroby ma wpływ duża liczba niezależnych od siebie genów, które mogą podlegać regulacji epigenetycznej. Geny odpowiedzialne za zwiększenie ryzyka zachorowania należą między innymi do rodziny genów kodujących chemokiny i interleukiny wraz z receptorami. Polimorfizmy genów związane z rozwojem alergii różnią się między populacjami.

Słowa kluczowe: Polimorfizm genu, choroby atopowe, czynniki środowiskowe

ABSTRACT

It is estimated that approximately 23% of the European population is clinically diagnosed with allergies. In the past three decades, an increase in the incidence of respiratory allergies was noted. At the beginning of the 20th century allergic inflammations affected only around 1% of the world population. Medical symptoms of allergic airway inflammation are variable for different patients. Airways allergy are complex phenotypes, which are determined by both genetic and environmental factors. Potential environmental factors include air pollution, tobacco smoke, diet and hygienic habits. The base of phenotypes diversity is still unknown. Genetic studies of allergic disease are complex, the disease derives from the global effect of a series of genes considered individually. What is more, there are epigenetic effects and interactions among the possible causal genes and a range of environmental factors. Single nucleotide polymorphism (SNP) in genes encoding chemokines and their receptors, interleukins and their receptors, eosinophil peroxidase and leukotrienes have been found as a possible factor for a development of allergic airway inflammation. It is known that SNPs are specific for different cohort.

Keywords: Gene polymorphism, atopic diseases, environmental factor

WSTĘP

W ciągu ostatnich trzech dekad notuje się wzrost zachorowań na alergię dróg oddechowych. Alergie związane z zapaleniem górnych dróg oddechowych stają się globalnym problemem, który dotyka obecnie około 30% populacji ludzi na świecie. Alergie dróg oddechowych nie są jednak spotykane z taką samą częstotliwością w całej Europie. Częstość występowania tej choroby jest charakterystyczna dla danego regionu. Przykładowo, alergia górnych dróg oddechowych dotyczy około 29% Belgów, 37% Anglików,

17% Włochów [1]. W poszczególnych krajach częstość występowania alergii dróg oddechowych również zależy od regionu.

Alergia, w znaczeniu pierwotnym, jest to *zmieniona odczynowość organizmu na antygen podany powtórnie*. U podłoża nadwrażliwości typu I, do której należą choroby alergiczne górnych dróg oddechowych, leży IgE mediowana reakcja na alergeny środowiskowe. Alergiczne zapalenie dróg oddechowych jest spowodowane przesunięciem równowagi limfocytów w kierunku limfocytów Th2. Cytokiny Th2 takie jak IL4, IL5, IL13 wywołują: zwiększenie się liczby eozy-

nofili, zwiększenie koncentracji IgE w surowicy, nadwrażliwość dróg oddechowych i produkcję śluzu. Należy jednak wspomnieć, że niektóre choroby alergiczne są również IgE-niezależne [2]. Atopia z kolei, jest dziedziczną skłonnością do nadmiernego wytwarzania przeciwciał IgE w stosunku do powszechnych alergenów środowiskowych.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Alergie dróg oddechowych wraz z astmą atopową to choroby wieloczynnikowe, wystąpienie choroby determinowane jest przez czynniki genetyczne i środowiskowe. Na rozwój astmy wpływa zwiększona wilgotność, temperatura, czas inhalacji zimnym powietrzem [3]. Do czynników środowiskowych sprzyjających rozwojowi alergii należą m.in. zanieczyszczenie powietrza, zagrożenie dymem tytoniowym, dieta lub przyzwyczajenia higieniczne [4]. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na rozwój alergii jest obecność alergenu oraz jego właściwości fizyko-chemiczne, takie jak rozpuszczalność w mikrośrodku błon śluzowych, wielkość czynnika powodującego alergię. Nie bez znaczenia jest również wrażliwość błon śluzowych, narażenie pacjenta na infekcje wirusowe lub zdolności komórek efektorowych do wydzielania mediatorów. Alergenami najczęściej rozpatrywanymi przy alergiach dróg oddechowych są alergeny wziewne takie jak pyłki roślin wiatropylnych i spory grzybów, a także alergeny kota (Fel d1), psa (Can f1), roztoczy (Der f1 i Der p1) karaluchów (Bla g1 i Bla g2) i myszy (Mus m1 i MUP) [3, 5]. Dodatkowo u około 5% chorych, astma pojawia się w wyniku ekspozycji na nietypowe alergeny charakterystyczne dla miejsca pracy [3].

Częstym alergenem występującym w środowisku domowym i w środowisku pracy są pleśnie. Grzyby wywołujące alergię należą do 3 grup: *Ascomycetes*, *Basidiomycetes*, *Deuteromycetes (fungi imperfecti)*. Wewnątrz mieszkań najsilniejsze reakcje alergiczne wywołują *Rhodotorula rubra*, *Sporobolomyces salmonicolort*, *Chaetomium globoscum* i *Cladosporium Sphaerospermum*, *Penicillium* i *Aspergillus*. Poza środowiskiem domowym głównymi źródłami alergenów mogą być *Alternaria alternata*, *Stemphylium botryosum*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium herbarium* i *Cladosporium cladosporoides*. Alergenem mogą być spory grzybów, które mają od 2 do 10 µm i mogą unosić się w powietrzu. Źródłem alergenu jest również grzybnia i kurz z miejsc gdzie rosną pleśnie i gdzie następuje sekrecja ich enzymów trawiennych. Proteazy grzybicze mogą być bowiem przyczyną powstania stanu zapalnego błon śluzowych [3].

W klimacie umiarkowanym obok spor, istotnym źródłem alergenów w mieszkaniach są roztocze kurzu domowego [3]. Głównym źródłem alergenów są odchody roztoczy, które mają wielkość 10–20 µm. Osiedlają one na różnych powierzchniach płaskich w pomieszczeniu. U osób uczulonych narażenie na roztocza kurzu domowego może skutkować całorocznym (przewlekłym) zapaleniem górnych dróg oddechowych, a także astmą i atopowym zapaleniem skóry. Z rozwojem astmy atopowej związane są głównie dwa gatunki roztoczy, *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus*. Rzadziej źródłem alergenu roztoczowego są również *Euroglyphus maynei*, *Glycyphagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentie* i *Acarus siro* [2].

Obecnie szacuje się, że ponad 20% ludności w krajach rozwiniętych cierpi na alergię pyłkową. Pyłki roślin wiatropylnych wywołują objawy alergiczne ze strony górnych (pyłkowice) i dolnych (astmy sienne) dróg oddechowych. Osoby chore najczęściej uczulone są na pyłki traw i zbóż (80%), pyłki drzew (35%) i bylicy (8%) [6]. Pyłkowica (*pollinosis*), zwana też katarzem siennym, czy przeziębieniem czerwcowym, jest to alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, któremu często towarzyszą napady astmy oskrzelowej oraz objawy ze strony narządów, takich jak skóra lub przewód pokarmowy. Charakterystyczną cechą schorzeń alergicznych wywołanych przez alergeny pyłki roślin jest sezonowość występowania objawów. Objawy występują w okresie, gdy pyłek danej rośliny występuje w dużej ilości w atmosferze – pyłki drzew na wiosnę, trawy na początku lata, byliny na końcu lata i jesienią. Alergenami są białka występujące w pyłku, które mają zdolność do wchodzenia w interakcję z systemem odpornościowym człowieka powodując objawy alergiczne. Istnieje podobieństwo między strukturą białek roślinnych wywołujących alergię, a funkcjonalnymi enzymami człowieka [6]. Reakcja alergiczna powstaje, gdy ziarna pyłku osiedlają na błonach śluzowych nosa i uwalniają białka będące alergenami wielkocząsteczkowymi. Wywołuje to reakcję natychmiastową (kichanie, katar, świąd oczu i zaczerwienienie spojówek). Duży rozmiar pyłku uniemożliwia jego przedostanie się do dolnych dróg oddechowych. Prawdopodobnie za wywoływanie objawów astmy odpowiedzialne są drobne cząstki antygeny niezwiązane z pyłkiem. Stężenie tych drobnych cząstek zwiększa się po opadach deszczu. Pyłek pod wpływem wody pęka w wyniku osmozy, a cząstki cytoplazmy, unosząc się w powietrzu tworzą tzw. mgłę pyłkową. Taki aerozol może penetrować do płuc dając objawy astmy siennej [2]. Alergeny wydostające się z ziaren pyłku w mgłę pyłkowej utrzymują się w powietrzu tygodnie po sezonie

pylenia. Z tego też powodu okres występowania objawów astmy siennej zaczyna się i kończy później niż okres charakterystyczny dla występowania kataru [3].

Prawdopodobnie, wzrost liczby notowanych chorób alergicznych związany jest z nasilającym się zanieczyszczeniem środowiska – głównie z zanieczyszczeniami gazowymi [7, 8]. Potwierdza to fakt, że alergiczne zapalenie dróg oddechowych, częściej dotyka osoby mieszkające w miastach niż mieszkańców wsi [3]. W wyniku podrażnienia śluzówki przez zanieczyszczenia powietrza i wiążącymi się z tym stanami zapalnymi, zwiększa się przepuszczalność nabłonka. Umożliwia to lepszą penetrację alergenów i interakcje z komórkami układu immunologicznego. Wpływ zanieczyszczenia powietrza na funkcjonowanie układu oddechowego zależy od typu zanieczyszczenia i jego koncentracji w środowisku, a także od czasu ekspozycji i interakcji pomiędzy zanieczyszczeniami powietrza a alergenami zawieszonymi w powietrzu. Najczęstszym zanieczyszczeniem w miastach jest dwutlenek azotu, ozon i cząstki stałe, w miastach industrialnych najczęściej pojawia się dwutlenek siarki [7].

Zanieczyszczenia pyłowe mogą ułatwiać przedostanie się alergenu do dróg oddechowych [9]. Pyłowe zanieczyszczenia powietrza to mieszanina organicznych i nieorganicznych, stałych i ciekłych cząstek różnego pochodzenia, rozmiaru i kompozycji, o odmiennych właściwościach fizykochemicznych [7]. Część związków z mieszaniny zanieczyszczeń powietrza absorbuje na cząstkach pyłu i penetruje do układu oddechowego podrażniając go. Penetracja ta jest zależna od rozmiaru cząstki i wydajności mechanizmów obronnych układu oddechowego. Wziewne cząstki zawieszane można podzielić ze względu na wielkość na PM_{10} (*Particular matter*), $PM_{2,5}$ [10].

PM_{10} są to cząstki respirabilne o średnicy < 10 μm . Mogą one penetrować niższe drogi oddechowe przez co posiadają duże znaczenie biologiczne. Narażenie na PM_{10} wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju astmy. Okres półtrwania PM_{10} w atmosferze jest długi, przez co istnieje większe prawdopodobieństwo dostania się ich do układu oddechowego oraz dłuższe zaleganie w płucach [9, 10]. PM_{10} są eliminowane z dróg oddechowych dzięki funkcjonowaniu nabłonka rzęskowego.

Fracja o średnicy mniejszej niż 5 μm (PM_5) wykazuje największą aktywność biologiczną, gdyż ma zdolność przenikania do pęcherzyków płucnych. Cząstki rozpuszczalne mogą przedostawać się z dobrze ukrwionych pęcherzyków płucnych do krwiobiegu [11].

Fracja $PM_{2,5}$ wnika najgłębiej do dróg oddechowych i ostatecznie osadza się na powierzchni pęche-

rzyków płucnych [12]. $PM_{2,5}$ powstaje głównie w wyniku: procesów spalania paliw stałych – 54%, w paleniskach domowych, przy pożarach i wypalaniu traw i lasów – pył mineralny 17%, z procesów przemysłowych – 10%, z procesów spalania paliw płynnych w silnikach samochodowych – 4% [13]. Samochody stojące w korku ulicznym, a więc poruszające się z niskimi prędkościami średnimi zużywają więcej paliwa, za czym idzie również wyższa emisja cząstek stałych [14].

Spaliny silnika Diesla, poza cząstkami stałymi, zawierają liczne substancje chemiczne w fazie gazowej i stałej w tym CO_2 i H_2O , CO , SO_2 , tlenki azotu, węgiel elementarny, związki metali, lotne związki organiczne w tym wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), formaldehyd, benzen. Spaliny silnika Diesla (*Diesel Exhaust Particles* – DEP) stanowią nawet do 90% zanieczyszczeń w miastach.

Narażenie na spaliny, które wraz z frakcją pyłu dostają się do dróg oddechowych może doprowadzić m in. do podrażnienia dróg oddechowych i oczu, trudności w oddychaniu, uczucia ciężkości w klatce piersiowej, bólu głowy. Długotrwałe narażenie może wywołać kaszel, astmę, choroby układu krwionośnego zmniejszenie się pojemności płuc, nowotwór płuc [15].

Oстрыm i przewlekłym stanom alergicznym górnych dróg oddechowych sprzyja narażenie na WWA. W wyniku silnie hydrofobowej natury mogą one przenikać przez błonę komórkową komórek nabłonka i przyłączać się do kompleksów receptorów cytoplazmatycznych. W wyniku tego mogą zmieniać aktywność jądra komórkowego, modyfikować wzrost komórki i wpływać na jej dyferencjację.

Badania wykazały również, że DEP może inicjować procesy zapalne i wpływać na odpowiedź immunologiczną, a w szczególności pobudza syntezę IgE u osób atopowych, co powoduje wzmaganie ich uczulenia na alergeny wziewne. DEP współdziała z aeroalergenami wzmagając odpowiedź indukowaną antygenem. U pacjentów stymulowanych alergenem i DEP obserwuje się 50-krotny wzrost specyficznych IgE w porównaniu z pacjentami stymulowanymi jedynie alergenem. Działanie alergenu wraz z DEP wzmacnia ekspresję specyficznych IgE, powoduje przekierowanie produkcji cytokin na cytokiny typu Th2 (IL4, IL5, IL13) a także hamuje ekspresję INF γ i IL2 [7, 16].

Podobne działanie do spalin silnika Diesla ma dym tytoniowy. Jest to główne zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach zamkniętych. U pacjentów atopowych dym tytoniowy stymuluje syntezę IgE, produkcję cytokin typu Th2, oraz hamuje produkcję INF γ . U osób narażonych na dym tytoniowy wzrasta

również poziom histaminy. Ekspozycja na dym tytoniowy powoduje zanik aparatu rzęskowego w urzęsionym nabłonku dróg oddechowych. Ze względu na ułatwienie penetracji układu oddechowego ma to bezpośredni związek ze wzrostem ryzyka wystąpienia chorób alergicznych [16]. Badania dowodzą, że czynnikiem ryzyka wystąpienia alergicznego zapalenia dróg oddechowych u dzieci jest narażenie na dym tytoniowy kobiety w czasie ciąży [17].

Trudno jest ocenić jak na organizm działają poszczególne związki z mieszaniny zanieczyszczeń. Zanieczyszczenia gazowe działając synergicznie drażnią błonę śluzową dróg oddechowych i spojówek gałek ocznych, co prowadzi do powstania odpowiedzi zapalnej w górnych i dolnych drogach oddechowych. Przy długotrwałej inhalacji mieszaniną ozonu, tlenków azotu i siarki mogą pojawić się problemy z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej, nasilenie niespecyficznych reakcji oskrzelowych. Zanieczyszczenia gazowe w konsekwencji powodują zaostrzenie objawów astmy alergicznej i zmniejszenie tolerancji na alergen [3, 7].

Nie tylko narażenie na alergeny, zanieczyszczenia powietrza takie jak dym tytoniowy, ale również niezbalansowana dieta oraz styl życia mogą sprzyjać rozwojowi alergii dróg oddechowych. Niewłaściwe proporcje kwasów wielonienasyconych w diecie mogą sprzyjać rozwojowi astmy i atopii. Rozwój alergii związanych z zapaleniem dróg oddechowych może być powodowany niedoborem kwasu omega 3 i nadmiarem kwasu omega 6. Kwas omega 6 hamuje syntezę INFg, przez co wzmaga narażenie na choroby alergiczne. Zależność tą potwierdzają porównawcze badania populacji z różnymi nawykami żywieniowymi. Co ciekawe, dzieci, u których stwierdzono niedobór witaminy A rzadziej cierpią na alergię. Niedobór witaminy A może z kolei prowadzić do zwiększonej produkcji INFg, co jest wyrazem wzmożonej odpowiedzi zapalnej [16].

Podobnie jak dieta, istotne są warunki sanitarne życia. Większość badaczy wzrost zachorowań na alergię wiąże z postępującą degradacją środowiska [1, 18]. Istnieje jednak hipoteza zakładająca, że coraz większa liczba chorób alergicznych związana jest ze zwiększoną higieną życia i coraz mniejszą liczbą zachorowań na choroby zakaźne. Według tej hipotezy wyższy standard życia skutkuje upośledzeniem odporności organizmu i co za tym idzie sprzyja chorobom alergicznym. Choroby alergiczne częściej występują na terenach gdzie powszechne są programy szczepień, w krajach rozwiniętych i w miastach niż w miejscach o niższym standardzie życia. Krzywa wzrostu liczby osób chorych na astmę alergiczną jest odbiciem krzywej obrazującej zmniejszenie się wystę-

powania gruźlicy, odry, ospy i zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu A. Zaobserwowano również że, częste infekcje, oraz przebycie chorób takich jak świnka, oraz zapalenie wątroby typu A, a także zakażenie enterowirusem może zmniejszać ryzyko wystąpienia alergii dróg oddechowych [18, 19].

Rola niektórych chorób zakaźnych przy zapobieganiu rozwojowi alergii może wynikać z faktu, że bakterie i wirusy stymulują produkcję limfocytów typu Th1. W związku z tym, niektóre mikroorganizmy mają wpływ na kształtowanie się układu immunologicznego w kierunku nieatopowym. Przykładowo enterowirus jest silnym induktorem INFg [18].

Istotny jest okres ekspozycji na drobnoustroje i rodzaj mikroorganizmu chorobotwórczego. Częste infekcje wiążące się z gorączką w pierwszym roku życia nie chronią przed rozwojem alergii pyłkowej i astmy. Niektóre infekcje mogą być wręcz czynnikiem zaostrzającym przebieg astmy lub mogą powodować ujawnienie się jej objawów zarówno u osób z atopią jak i bez. Wykazano związek pomiędzy alergiami związanymi z zapaleniem dróg oddechowych i częstością występowania chorób układu oddechowego takich jak grypa paragrypa i RSV. Stany zapalne dróg oddechowych wywołane infekcją skutkują uszkodzeniem nabłonka oddechowego i zmniejszeniem klirensu rzęskowego. Umożliwia to lepszy dostęp alergenu do komórek prezentujących antygen, co zwiększa prawdopodobieństwo zapalenia alergicznego [20]. Co więcej, stwierdzono, że często stosowana w dzieciństwie antybiotykoterapia sprzyja rozwojowi alergii w wieku późniejszym. Prawdopodobnie wynika to z zaburzenia naturalnej flory bakteryjnej jelit. Prawidłowa flora bakteryjna niezbędna jest do konwersji odpowiedzi Th2 w Th1 która następuje u noworodków. Płód ma większą pulę limfocytów typu Th2 niż Th1, co chroni go przed odrzuceniem przez organizm matki. Po urodzeniu stosunek limfocytów Th2 i Th1 powinien przesunąć się w stronę limfocytów Th1. Przy braku prawidłowej flory bakteryjnej u noworodka dominować będzie pula limfocytów Th2 co stwarza warunki do rozwoju nadwrażliwości IgE-zależnej [19]. Opóźniona kolonizacja bakteriami Gram ujemnymi może powodować także brak rozwoju tolerancji doustnej. Tolerancja doustna odpowiedzialna jest za ignorowanie przez śluzówkę jamy ustnej różnych substancji mogących być alergenami [20].

CZYNNIKI GENETYCZNE

Reakcja na alergeny jest bardzo zróżnicowana osobniczo – może być bezobjawowa lub w przypadku chorób alergicznych, takich jak pyłkowica, reakcja

często związana jest z rozwojem astmy oskrzelowej. Jak do tej pory nie wyjaśniono dlaczego objawy alergii są tak zróżnicowane i dlaczego niektóre osoby, u których stwierdzono alergię na alergeny wziewne chorują równocześnie na astmę a niektóre nie [21]. Za zróżnicowanie odpowiedzi na alergen najprawdopodobniej odpowiada zmienność genetyczna populacji. 45–60% par bliźniąt homozygotycznych ma podobne objawy alergicznego zapalenia górnych dróg oddechowych. U bliźniąt dwuzygotycznych jednakowe objawy obserwuje się u około 25% badanych par. Wyniki te sugerują ścisłą zależność między zachorowalnością na alergiczne zapalenie dróg oddechowych a genetyką. Badania bliźniąt potwierdzają również ważną rolę czynnika genetycznego w rozwoju astmy, gdzie dziedziczenie skłonności do astmy sięga 71% [22].

Badania genetyczne w tym kierunku są jednak problematyczne, gdyż na rozwój choroby ma wpływ duża liczba genów czasem regulowanych epigenetycznie [4].

Obecnie powszechnie stosowaną metodą badawczą jest poszukiwanie polimorfizmów pojedynczego nukleotydu – SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) w genach, które mogą mieć wpływ na rozwój alergii.

Dobrymi kandydatami na poszukiwanie genetycznych predyspozycji alergii są m.in. geny kodujące receptory immunoglobuliny E. IgE jest przeciwciałem odpowiedzialnym za wystąpienie reakcji atopowej, łączy się ona z dwoma typami receptorów. Na powierzchni komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych występuje receptor wysokiej specyficzności, Fcε RI. Jego pobudzenie prowadzi do uwalniania histaminy oraz cytokin, które inicjują zapalenie alergiczne. Stwierdzono, że polimorfizmy genu Fcε R1 mają związek z atopią i podwyższonym poziomem IgE a także z rozwojem astmy alergicznej [23]. Za fenotyp atopowy odpowiadają m. in. mutacje regionu paromotorowego Fcε R1 (–109)T > C oraz mutacja punktowa w intronie 2 genu Fcε RIβ [22, 23]. Polimorfizmy genu Fcε R1 są charakterystyczne dla poszczególnych populacji. Przykładowo polimorfizm E237G jest charakterystyczny dla chorych na alergię pyłkową (alergia na pyłki cedru) w populacji japońskiej [24]. W szerszych badaniach populacyjnych nie stwierdzono jednak związku między występowaniem tej mutacji a katarzem siennym [23, 25].

Drugi receptor IgE, Fcε RII, jest receptorem specyficznym, mającym słabsze powinowactwo do IgE niż Fcε RI. Pobudzenie receptora Fcε RII indukuje cytotoxyczność zależną od IgE, odpowiadając za wzrost i różnicowanie limfocytów B.

Dla rozwoju alergii istotne są również mutacje w genach kodujących cytokiny. Cytokiny są polipep-

tydami regulatorowymi, które odgrywają rolę w odpowiedzi odpornościowej. Grają one główną rolę w rozwoju stanu zapalnego i procesach immunologicznych. Geny cytokin są polimorficzne, występowanie niektórych alleli jest związane z predyspozycją do alergii dróg oddechowych. Na podstawie analizy SNPs, jako geny odpowiedzialne za rozwój kataru alergicznego bądź astmy atopowej, zidentyfikowano geny należące do rodziny genów kodujących chemokiny i interleukiny wraz z receptorami [1, 25].

Wiele badań genetycznych nad chorobami atopowymi doprowadziło do identyfikacji rejonu chromosomu 5q31-q33, w którym kodowane są geny cytokin Th2 (IL3, 4, 5, 9, 13), jako regionu związanego zarówno z rozwojem alergii i astmy [21].

Istotnymi interleukinami przy rozważaniu predyspozycji do alergii dróg oddechowych są interleukiny 4 i 13. Udowodniono, że mutacje genu kodującego IL4 oraz IL13 odpowiadają za predyspozycję do rozwoju astmy atopowej oraz kataru alergicznego. Obie cytokiny – IL4 i IL13 są mediatorami odpowiedzi immunologicznej na drodze limfocytów Th2.

W populacji rosyjskiej stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia astmy alergicznej u pacjentów u których występuje polimorfizm (–33)C > T regionu promotorowego IL4. Duże ryzyko astmy występuje u homozygot TT [26]. Wykazano również zależność występowania astmy alergicznej od zmienności w regionie (–590)C > T [27]. Szersze badania populacyjne nie potwierdziły jednak związku między tym polimorfizmem a atopią [25].

Na wystąpienie astmy atopowej mogą mieć również wpływ polimorfizmy genu kodującego IL13. Jednym z opisanych polimorfizmów wpływających na rozwój astmy jest polimorfizm 2044G > A (R130Q) [27]. Potwierdziły to kolejne badania, stwierdzono dodatkowo, że allel A w miejscu 2044 egzonu 4 IL13 związany jest z wystąpieniem kataru siennego [28].

Mutacje punktowe wpływające na rozwój choroby są zwykle charakterystyczne dla danej populacji. Polimorfizm w rejonie promotorowym IL13 (–1055)C > T (w publikacjach opisywany również jako (–1111), (–1112), (–1124), rs1800925) jest jednak związany z rozwojem alergii w populacjach dalekich etnicznie [29]. Występowanie astmy alergicznej i atopii zaobserwowano u afroamerykanów, u których stwierdzono allel T w rejonie (–1055) IL-13 [30]. Podobne wyniki uzyskano m.in. dla populacji holenderskiej, duńskiej, rosyjskiej [31]. Polimorfizm ten jest również silnie związany z alergiami dróg oddechowych w populacji kaukaskiej [32]. Fenotyp alergiczny posiadają także pacjenci, u których stwierdzono allel C w polimorfizmie IL13 (–1512)A > C [28].

Istotny w badaniach genetycznych nad astmą atopową i alergiami jest receptor dla IL4 – IL4R. Warunkuje on działanie interleukiny 4, w wyniku czego wpływa na występowanie chorób alergicznych. Znalaziono kilka polimorfizmów *IL4R* związanych z atopią. Allele wykazujące najsilniejszy związek z atopią były odmienne dla różnych grup etnicznych.

W obrębie receptora wyróżnia się 3 domeny w których znajduje się 5 reszt tyrozynowych (Y497, Y575, Y603, Y631, Y713). Mutacje miejsc tyrozynowych powodują zablokowanie fosforylacji substratów receptorów insulinowych, a tym samym odpowiedzi na IL4. Receptor IL4 jest to heterodimer zbudowany z łańcucha alfa o wysokim powinowactwie do IL4 i IL13, oraz łańcucha gamma [33]. Część *IL4R α* gra główną rolę w drodze do formowania się Th2 i produkcji IgE w czasie alergii i odpowiada za genetyczną predyspozycję do wykształcenia fenotypu atopowego [1]. W łańcuchu alfa znajduje się domena Y497, która odgrywa znaczną rolę w rozwoju chorób alergicznych. W bliskim sąsiedztwie tyrozyny 497 obecny jest polimorfizm S503P, który może mieć związek z rozwojem alergii. Z kolei, w pobliżu drugiej tyrozyny (Y575), znajduje się polimorfizm Q576R (Q551R, 1902A > G), który również ma wpływ na rozwój fenotypu atopowego [23, 33, 34].

W populacji azjatyckiej stwierdzono zależność pomiędzy występowaniem kataru alergicznego oraz wystąpieniem mutacji punktowej I50V (I75V) genu *IL4Ra* [1, 24]. Wśród mieszkańców Grenlandii zaobserwowano znacznie obniżone ryzyko atopii przy genotypie I50/T57. Sam polimorfizm A57T nie jest jednak związany z atopią i jest specyficzny dla tej populacji [35].

Polimorfizmy genu *IL4R* mające związek ze zwiększoną predyspozycją do rozwoju kataru alergicznego to również E375A [34, 36] i C406R [34, 37]

Jak już wspomniano interleukinami istotnymi przy rozwoju alergii są IL4 i IL13. Na ich wydzielanie może mieć wpływ *IL18*. Przyjmuje się, że *IL18* wykazuje działanie plejotropowe w zależności od aktualnego środowiska cytokinowego. Pod nieobecność *IL12*, *IL15* i *IL23*, interleukina 18 stymuluje wydzielanie *IL4*, *IL13* i histaminy przez bazofile i prowadzi do polaryzacji immunologicznej w kierunku Th2 [22]. Z tego względu *IL18* odgrywa rolę w reakcjach alergicznych. Udowodniono, że mutacje punktowe w genie *IL18* odpowiadają za predyspozycję do rozwoju astmy atopowej oraz kataru alergicznego. Do polimorfizmów mających wpływ na rozwój alergii na popularne alergeny wziewne należą (–920)T > C, (–137)G > C, (–133) C > G, (–132)A > G w rejonie promotorowym genu oraz polimorfizmy 113T > G, 127C > T, 179C > A i 486C > T [38]. W populacji cze-

skiej nie stwierdzono wpływu polimorfizmów (–133)C > G oraz (–137)G > C na rozwój kataru alergicznego, zauważono jednak zwiększoną predyspozycję do rozwoju alergii na *Alternaria* u pacjentów, u których występują allele AA w miejscu (–607) promotorowego regionu genu *IL18* [39]. Kolejne badania potwierdziły związek polimorfizmu (–607)C > A na rozwój kataru alergicznego w populacji koreańskiej [40]. W populacji polskiej nie stwierdzono zależności między występowaniem astmy alergicznej a polimorfizmami w regionie promotorowym (–607) oraz (–137) [41].

Istnieją doniesienia dotyczące związku polimorfizmów genów kodujących chemokiny i ich receptory z rozwojem alergii i astmy alergicznej. W części chromosomu 3p21.3, w której mieści się rodzina genów kodujących receptory dla chemokin stwierdzono polimorfizmy krytyczne dla rozwoju alergicznego zapalenia dróg oddechowych. Nakamura i in. (2007) oznaczyli 8 polimorfizmów mających związek z alergią pyłkową w populacji japońskiej. Do polimorfizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby zaliczono A111G, R127C i R252Q w genie kodującym *CCXCR1*, T885C w genie *CCR1*, V64I i T780C w genie *CCR2*, T51C w *CCR3* i R223Q w *CCR5*. Genotyp 64I/780C/51C występował znacznie częściej u pacjentów z pyłkovicą niż u osób zdrowych [42].

Dodatkowo, mutacje w genach w części chromosomu 4q21 mogą skutkować sezonowym katarem alergicznym w wyniku narażenia na pyłki traw. Za rozwój alergii odpowiedzialne może być blok genów: *SDAD1* (SDA1 domain containing 1) oraz genów kodujących chemokiny: *CXCL9* (CXC motif, ligand); *CXCL10*; i *CXCL11* [43]

Uważa się, że za predyspozycję do alergii pyłkowej odpowiadają również mutacje w genach kodujących czynniki transkrypcyjne należące do rodziny białek Fox (*forkhead box*). Czynniki transkrypcyjne Fox biorą udział w zachowaniu homeostazy systemu immunologicznego. Białka Fox stymulują ekspresję genów pobudzając mechanizmy przeciwzapalne – regulują ekspresję wielu genów odpowiedzialnych za zachowanie homeostazy leukocytów. W związku z tym, liczne procesy zapalne charakteryzują się utratą aktywności jednego z czynników transkrypcji z rodziny białek Fox [37]. Siedem mutacji punktowych w genie *FoxJ1* jest odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko rozwoju alergii pyłkowej, z czego trzy z nich były typowe dla dużej liczby badanych chorych na pyłkovicę: (–460)C > T, 1805G > T, 3375G > C. Haplotyp CGG jest związany z alergią pyłkową w populacji koreańskiej [44].

Wśród polimorfizmów genów, które mają wpływ na rozwój alergii opisano również geny kodujące enzymy występujące w eozynofilach takie jak pero-

ksydaza eozynofili [25]. Nakamura i in. opisali związek polimorfizmu P358L w genie peroksydazy eozynofilowej z alergią na pyłki cedru. Leucyna 358 częściściej występuje u osób chorych na pyłkowicę, u których stwierdzono podwyższone stężenie IgE oraz wystąpienie późnych objawów alergii pyłkowej [36].

Co ciekawe, nie tylko geny kodujące białka bezpośrednio związane z odpowiedzią immunologiczną mogą mieć wpływ na rozwój alergii. Opisano 13 polimorfizmów genu *S100A7* zlokalizowanego w regionie 1q21 w rodzinie 24 genów *S100*. *S100A7* jest to białko wiążące wapń, Poziom wapnia z kolei zwiększa się przy dolegliwościach alergicznych. Mutacja 155 G>C skutkująca zamianą aminokwasów E28D w białku, spotykana jest częściej u osób, u których stwierdzono katar alergiczny. U osób tych, minimum 9/11 próbek alergenów w teście skórny dawało pozytywny wynik [45].

Ze względu na obserwowany w ostatnich trzech dekadach znaczny wzrost zachorowań na alergię dróg oddechowych dyskusja na temat patogenezy chorób alergicznych stała się bardzo aktualna. Pomimo postępu badań w dziedzinie alergii, wiele pozostaje jeszcze do wyjaśnienia. Dalej niewiele jest wiadomości o wpływie czynników środowiskowych i genetycznym podłożu chorób alergicznych. Zrozumienie przyczyny i mechanizmu zachorowania na choroby atopowe i astmę jest istotne do opracowania nowych narzędzi diagnostycznych i opracowania nowych metod leczenia lub ulepszenia już istniejących. Najnowsze badania sugerują, iż za pomocą genomiki, możliwe jest wykrycie u człowieka podatności na poszczególne choroby. Dzięki tej metodzie diagnozowania będzie można zapobiegać rozwojowi chorób, oraz zwiększyć skuteczność leczenia przez dobór odpowiednich leków.

LITERATURA

- Zhang H., Q Zhang, L. Wang, H. i wsp.: Association of IL4R gene polymorphism with asthma in Chinese populations. *Hum Mutat* 2007, 28: 1406.
- Zawisza E. Choroby alergiczne. *Postępy Nauk Medycznych* 2007, 11: 445-452.
- Peden D., Ch.E. Reed: Environmental and occupational allergies. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010, 125: 150-161.
- Cárdaba B., E. Llanes, M. Chacártegui i wsp. Modulation of allergic response by gene-environment interaction: olive pollen allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, 17: 83-87.
- Salo P.M., M.L. Sever, D.C. Zeldin: Indoor allergens in school and day care environments. Mechanisms of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009, 124: 185-92.
- Weerd N.A., P.L. Bhalla, M.B. Singh. Aeroallergens and pollinosis: Molecular and immunological characteristic of cloned pollen allergens. *Aerobiologia* 2002, 18: 87-106.
- D'Amato G., L. Cecchi, M. D'Amato i wsp.: Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010, 20: 95-102.
- Graf N., P. Johansen, C. Schindler i wsp.: Analysis of the relationship between pollinosis and date of birth in Switzerland. *Allerg Immunol* 2007, 143: 269-275.
- Piekarska K., M. Zaciera, A. Czarny i wsp. (w:) B. Kołczan; K. Grabasa (ed.) *Ekotoksykologia w ochronie środowiska. PZTiTS* 2008.
- Kapka L., Pawlas N., Olewinska E. i wsp.: Analiza właściwości cytotoksycznych pyłów zawieszonych pobranych w wybranych miejscowościach województwa śląskiego badanych z wykorzystaniem linii makrofagów mysich Raw 264.7. *Med Środ* 2008, 11: 19-27.
- Piekarska K., M. Zaciera, A. Czarny i wsp. (w:) A. Musialik-Piotrowska, J.D. Rutkowski (ed.) *Współczesne osiągnięcia w ochronie powietrza atmosferycznego. PZITS* 2010.
- Kleinowski K., J. Błaszczak. Zanieczyszczenie powietrza pyłem PM_{2,5} w aglomeracji górnośląskiej, ocena poziomu narażenia mieszkańców na bazie indeksu AQI. *Instytut Podstaw Inżynierii Środowisk Pan, Zabrze* 2006.
- Sówka I., A. Gwoździak, K. Trzepak-Nabaglo i wsp. (w:) A. Musialik-Piotrowska, J.D. Rutkowski (ed.) *Współczesne osiągnięcia w ochronie powietrza atmosferycznego PZITS* 2010.
- Badyda A.J.: Wpływ ruchu drogowego na poziom zanieczyszczeń powietrza oraz ryzyko chorób układu oddechowego. Cz. I – opis zależności poziomów zanieczyszczeń do natężenia ruchu i innych wybranych parametrów z wykorzystaniem modeli statystycznych. *Model Inż* 2009, 37: 11-18.
- Wróbel. *Mikrozanieczyszczenia w środowisku człowieka* wyd. Politechnika Częstochowska 2002.
- Krotkiewski M., Madliński K.: Im wyższy poziom higieny tym więcej alergii – paradoks naszych czasów. *Alerg Astma Immunol* 2000, 5: 1-6.
- Sears M.R., M.D. Holdaway, E. M Flannery i wsp.: Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996, 75:392-398.
- Diaz-Sanches D.: Pollution and the immune response: atopic diseases – are we too dirty or too clean? *Immunol* 2000, 101: 11-18.
- Brębowicz A., P. Sobkowiak: Hipoteza higieniczna w rozwoju alergii – aspekty kliniczne, immunologiczne i genetyczne. *Alergia* 2006, 3: 11-16.
- Krogulska A., Wąsowska-Królikowska K.: Czynniki zakaźne modyfikujące przebieg alergii. *Alerg Astma Immunol* 2002, 8: 73-78.
- Dávila I., J. Mulloll, M. Ferrer i wsp.: Genetic aspects of allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009, 19: 25-31.
- Imada Y., M. Fujimoto, K. Hirata i wsp.: Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. *BioMed Central Research Notes* 2009, 54: 1-5.
- Kim E., S. Kim i wsp.: Involvement of Fce RIb gene polymorphisms in susceptibility to atopy in Korean children with asthma. *Eur J Pediatr* 2009, 168:1483-90.
- Nakamura H., F. Higashikawa, K. Miyagawa, i wsp.: Association of single nucleotide polymorphisms in the eosinophil peroxidase gene with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004, 135:40-43.
- Korzycza-Zaborowska B., J.M. Hopkin, P. Górski: Genetic variants of Fc ϵ RIb and Il-4 and atopy in a Polish population. *Allergol et Immunopathol* 2004, 3: 53-58.
- Gervaziev Y.V., V.A. Kaznacheev, V.B. Gervazieva: Allelic poly-

- morphisms in the interleukin-4 promoter regions and their association with bronchial asthma among the Russian population. *Int Arch Allergy Immunol* 2006, 141: 257-64.
27. Hosseini-Farahabadi S., J. Tavakkol-Afshari, H. Rafatpanah i wsp.: Association between the polymorphisms of IL-4 gene promoter (-590C>T), IL-13 coding region (R130Q) and IL-16 gene promoter (-295T>C) and allergic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2007, 6: 9-14.
 28. Vladich F.D., S.M. Brazille, D. Stern i wsp.: IL-13 R130Q, a common variant associated with allergy and asthma, enhances effector mechanisms essential for human allergic inflammation *J Clin Invest* 2005, 115:747-54.
 29. Cameron L, R.B. Webster, J.M. Stempel i wsp. Th2 cell-selective enhancement of human IL13 transcription by IL13-1112C>T, a polymorphism associated with allergic inflammation. *J Immunol* 2006, 177: 8633-42.
 30. Moissidis L., B. Chinoy, K. Yanamandra, i wsp.: Association of IL-13, RANTES, and leukotriene C4 synthase gene promoter polymorphisms with asthma and/or atopy in African Americans. *Genetika* 2005, 7: 406-10.
 31. Dmitrieva-Zdorova E., O. Voron'ko, M. Aksenova, i wsp. Association of interleukin-13 gene polymorphisms with atopic bronchial asthma *Genet Med* 2010 46: 111-7.
 32. Hummelshoj T., U. Bodtger, P. Datta i wsp.: Association between an interleukin-13 promoter polymorphism and atopy. *Eur J Immunogenet* 2003, 30: 355-9.
 33. Danielewicz H., A. Poznański: Genetyczne modyfikacje receptora IL-4 i ich znaczenie dla rozwoju chorób uwarunkowanych atopią. *Pediatr Pol* 2007, 82: 227-232.
 34. Howard T., G.H. Koppelman, L. Xu i wsp.: Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet* 2002 70: 230-6.
 35. Khoo S., G. Zhang, V. Backer i wsp.: Associations of a novel IL4RA polymorphism, Ala57Thr, in Greenlander Inuit. *J Allergy Clin Immunol* 2006 118: 627-34.
 36. Nakamura H, K. Miyagawa, K. Ogino i wsp.: High contribution contrast between the genes of eosinophil peroxidase and IL-4 receptor alpha-chain in Japanese cedar pollinosis *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112: 1127-31.
 37. Altin J., Ch. Shen, A. Liston. Understanding the genetic regulation of IgE production. *Blood Rev* 2010, 24: 163-169.
 38. Kruse S., J. Kuehr, M. Moseler i wsp.: Polymorphisms in the IL18 gene are associated with specific sensitization to common allergens and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111: 117-122.
 39. Sebelova S., L. Izakovicova-Holla, A. Stejskalova i wsp.: Interleukin-18 and its three gene polymorphisms relating to allergic rhinitis. *Journal of Human Genetic* 2007, 52:152-158.
 40. Lee H-M, S. Ah Park, S. Won Chung i wsp.: Interleukin-18/-607 gene polymorphism in allergic rhinitis *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006, 70: 1085-1088.
 41. Pawlik A., M. Kaminski, P. Kuśnierczyk i wsp.: Interleukin-18 promoter polymorphism in patients with atopic asthma. *Tissue Antigens* 2007, 70: 314-318.
 42. Nakamura H, F. Higashikawa, Y. Nobukuni i wsp.: Genotypes and haplotypes of CCR2 and CCR3 genes in Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007, 142: 329-334.
 43. Al-Abdulhadi S.A., M.W. Al-Rabia: Linkage and haplotype analysis for chemokine receptors clustered on chromosome 3p21.3 and transmitted in family pedigrees with asthma and atopy. *Ann Saudi Med* 2010, 30:115-22.
 44. Chun-Shi L., Ch. Soo-Cheon, L. Jae-Hoon i wsp.: Identification of single nucleotide polymorphism in FoxJ1 and their association with allergic rhinitis. *J Hum Genet* 2006, 51: 292-297.
 45. Bryborn M., C. Halldén, T. Säll i wsp.: Comprehensive evaluation of genetic variation in S100A7 suggests an association with the occurrence of allergic rhinitis. *Respir Res* 2008, 28: 9:29.

*Adres do korespondencji:**Katarzyna Idzik**Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego**41-200 Sosnowiec, ul. Kościelna 13**k.idzik@imp.sosnowiec.pl*