

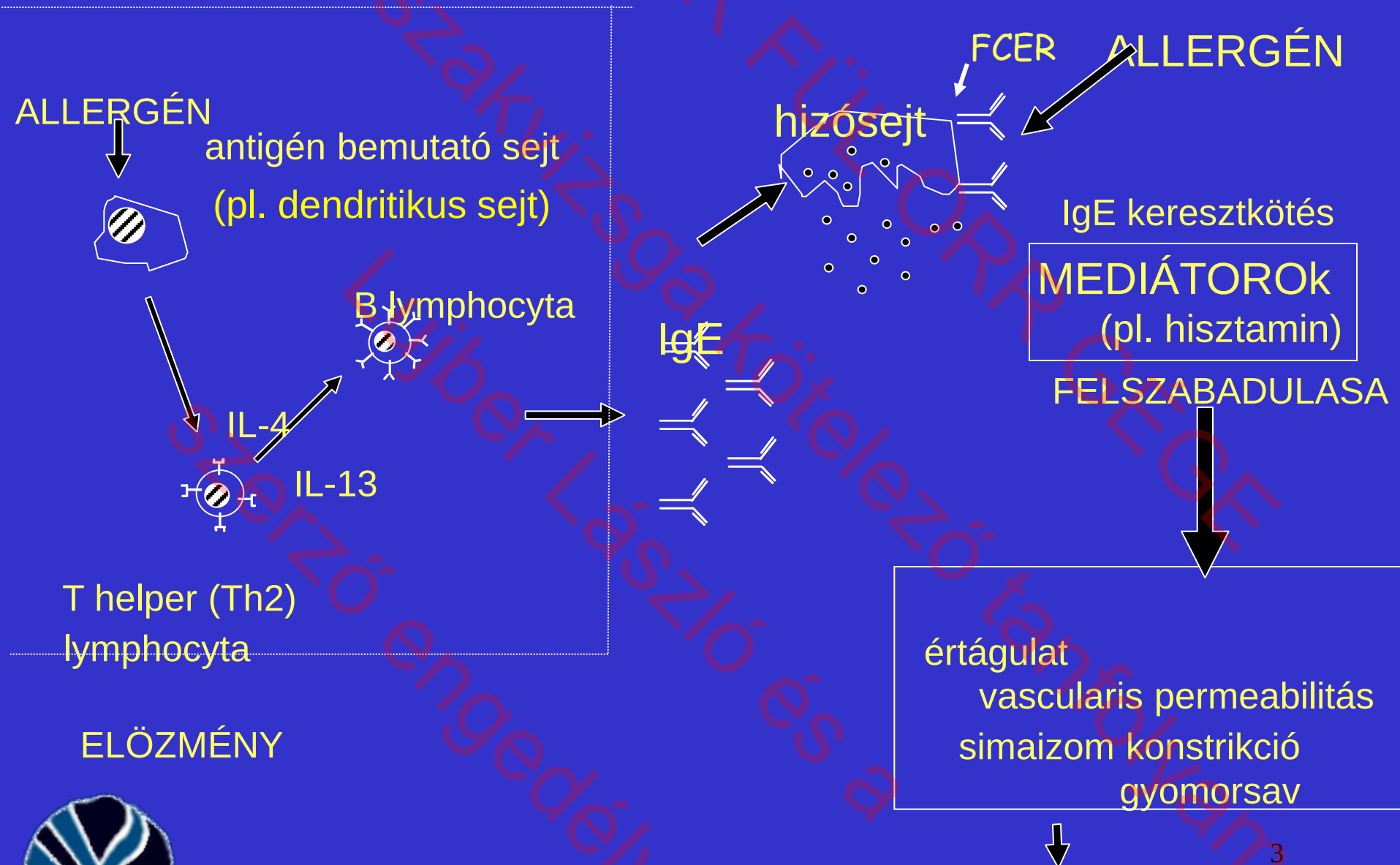
Allergia genetikai háttere

Dr. Szalai Csaba

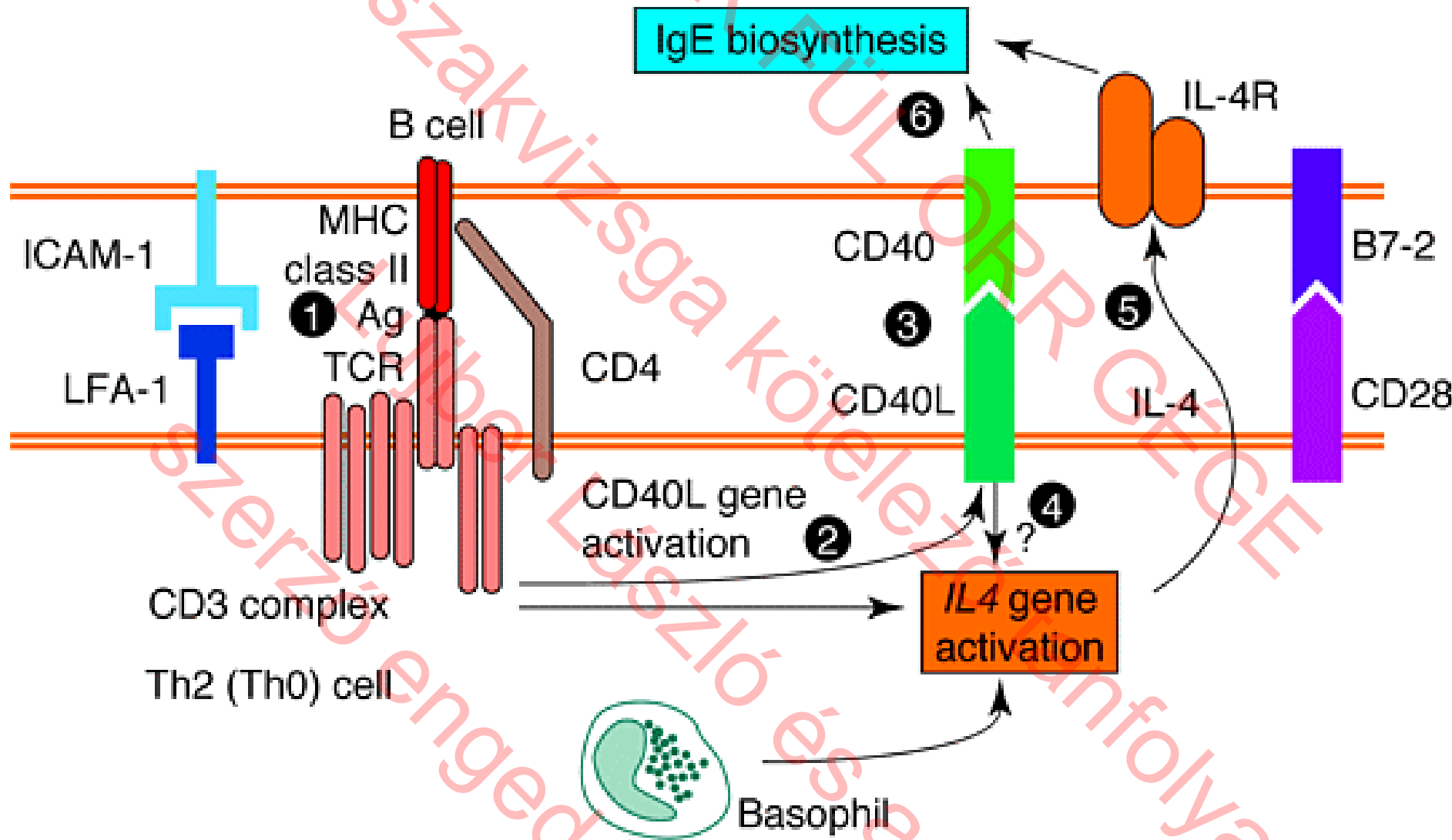
2012. Szeptember 24.

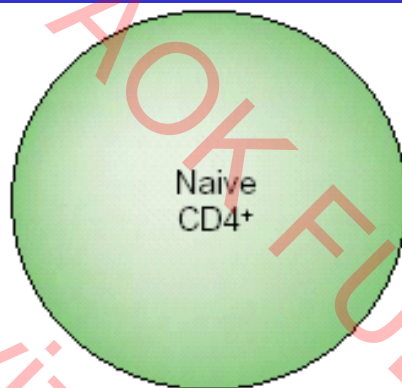
- Allergia: multifaktoriális vagy komplex betegség:
- Genetikai háttér (több száz gén, több ezer genetikai variáció) + környezeti tényezők
- Ezek erősíthetik, gyengíthetik a hajlamot: kölcsönhatásuk eredője a betegség megléte vagy hiánya

Allergia kialakulása



Th2 sejt-B sejt kölcsönhatás

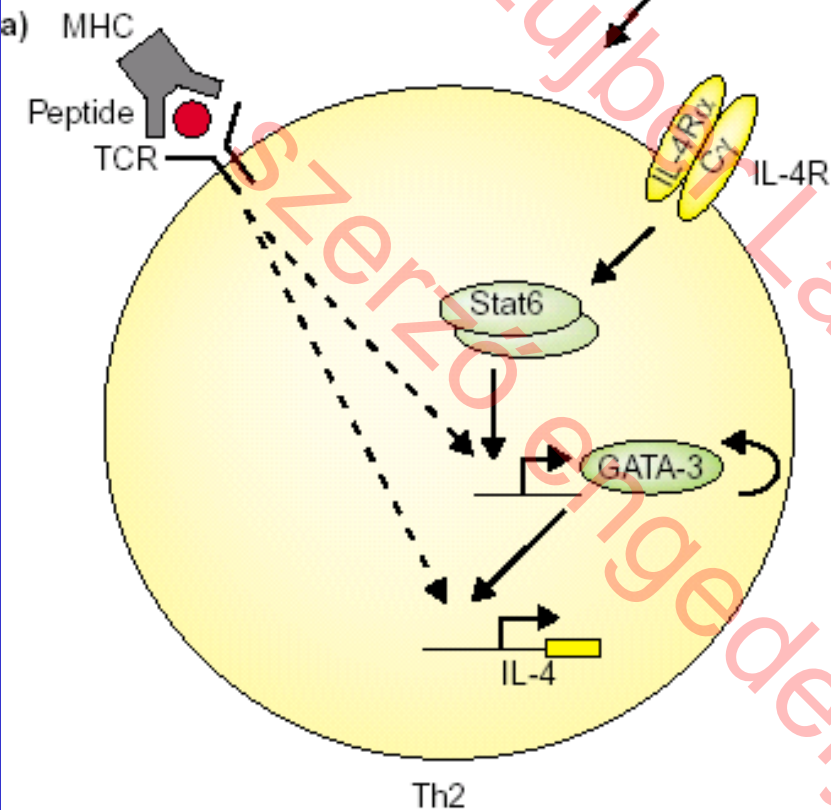




Th0 sejt

Th2

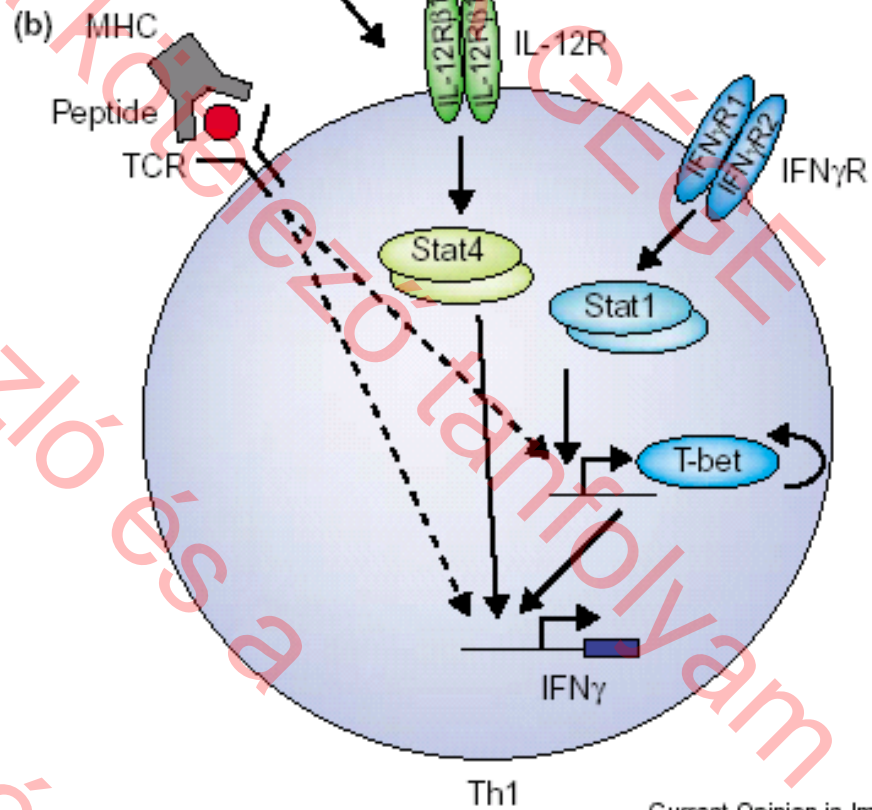
IL-4



Th1

IL-12

IFN γ



Az öröklődés vizsgálata

Módszerek

- Szegregációs analízis
- Ikerkutatások
- Founder populációk vizsgálata
- Beteg-egészséges (Case-control) vizsgálatok

Az öröklődés vizsgálata

Eredmények

- Egypetéjű ikreknél az asztma konkordanciája: 26-75%
- Egyik szülő sem atópiás: 11-13%-a; mindkét szülő: 50-70% gyermekeknek igen
- Asztma $\lambda_s = 2,0-7,0$ (CF: 500; IDDM: 15; NIDDM: 3,5, Skrizofénia: 8,6)
- Imprinting jelenség: allergiás anyák gyermeke nagyobb valószínűséggel lesz allergiás.

- 11.750 ikerpár vizsgálatakor a szénanáthára való hajlamért 36%-ban genetikai faktorok, 57%-ban a közös környezet volt a felelős, 11%-ban egyéb (2006).

Az allergiás betegségek genomikai vizsgálatát nehezítő jellemzők

- Az allergiás asztmás betegeknek 60-80%-nak szintén van allergiás rhinitise. Becslések szerint az allergiás ekcéma/dermatitises újszülöttek 40%-nál 3-4 éves korára asztma fog kialakulni. Más tanulmányokban az asztmás betegek 35%-nak van dermatitise és körülbelül 20-38%-a az allergiás rhinitises betegeknek van asztmája.

Főbb módszerek

- Jelölt (kandidáns) gén asszociációs vizsgálat
- Jelölt régió asszociációs vizsgálat
- Teljes genom szűrés
- Pozícionális klónozás
- Teljes genom asszociációs vizsgálat (GWAS: genome wide association studies)
- Szekvenálás (NGS: new generation sequencing)

- Mikroszatellita analízis, pl.: (TA)_n, vagy (CAG)_n (Teljes genomszűrés)
- Asszociációs vizsgálatok:
- SNP: single nucleotide polymorphism pl.:
- CAGGATAGGCATG
- CAGGATTGGCATG



Kromoszóma

Epigenetika?

- Nem a nukleinsav (DNS) szekvenciát, hanem annak működését befolyásoló kémiai változások (metilálás, acetilálás stb.)
- Környezeti tényezők hatására folyamatosan alakul bennünk.

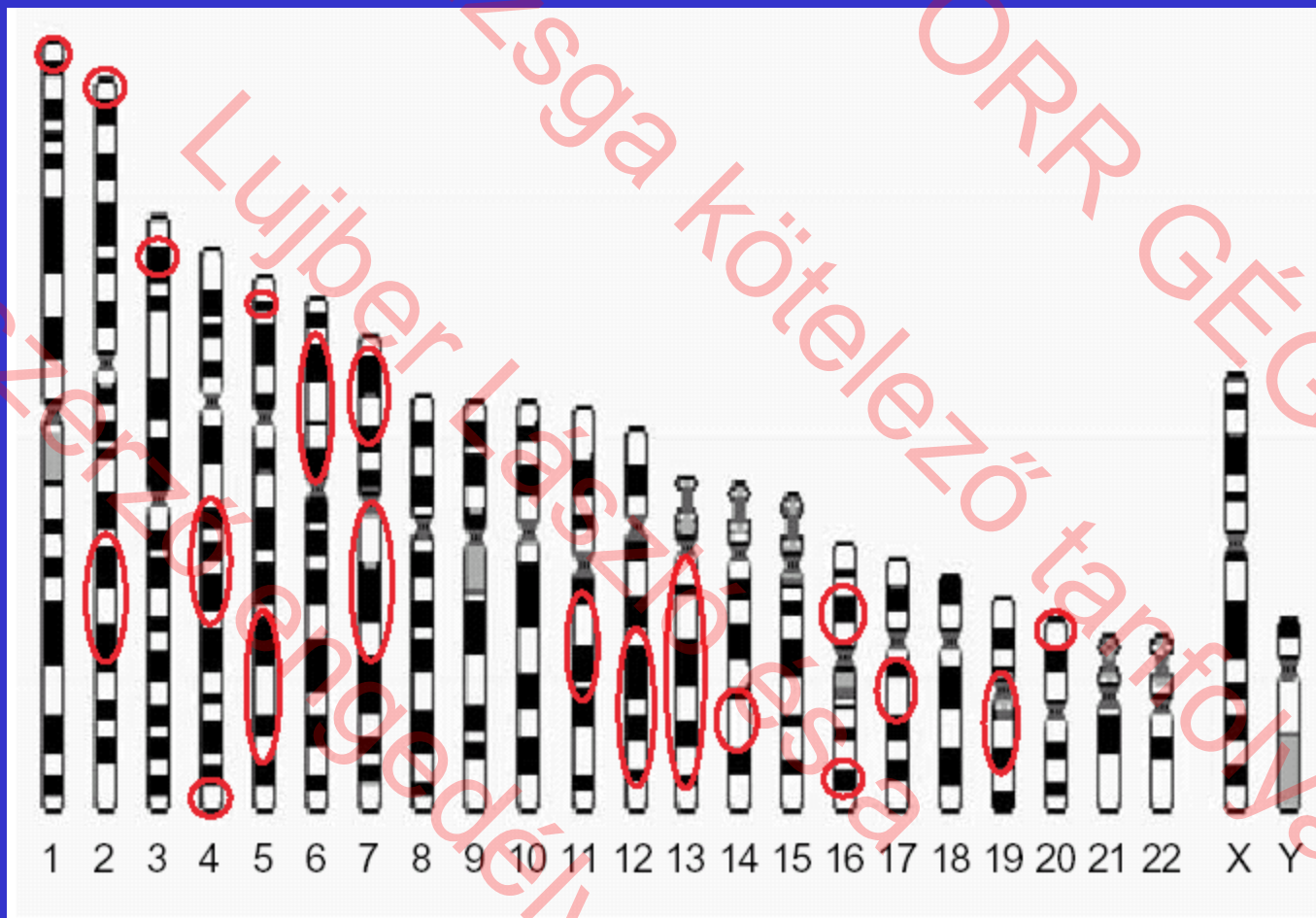


Humán vizsgálatok

- >600 asszociációs vizsgálat: >120 gén, de csak 14 gén >10 független vizsgálatban
- Teljes genomszűrés: 20 régióval találtak kapcsolatot
- Pozicionális klónozás: 7 gén
- Teljes genom asszociációs vizsgálat pl.: FCER1A (IgE szint), RAD50 (IgE, asztma, atópiás ekcéma), STAT6 (IgE)



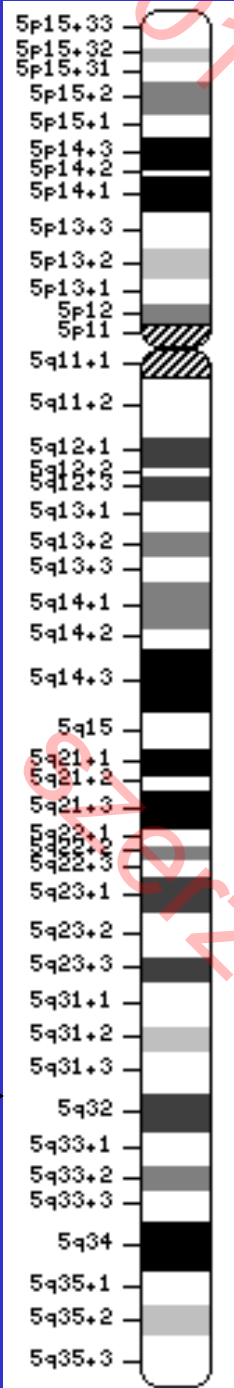
Asztma genomszűrések eredményei





2-es kromoszóma

- IL-1 gémcsalád: α és β : akut fázis válasz, T sejtek és monocita/makrofág aktiválása
- Citotoxikus T limfocita asszociált antigén-4 (CTLA-4) (2q33): magas IgE, bizonyos haplotípusok: asztma



5q31-q33

Citokin génklaszter

IL-4

IL-13

IL-3

IL-5

IL-9

GM-CSF

β -adrR-

CD14



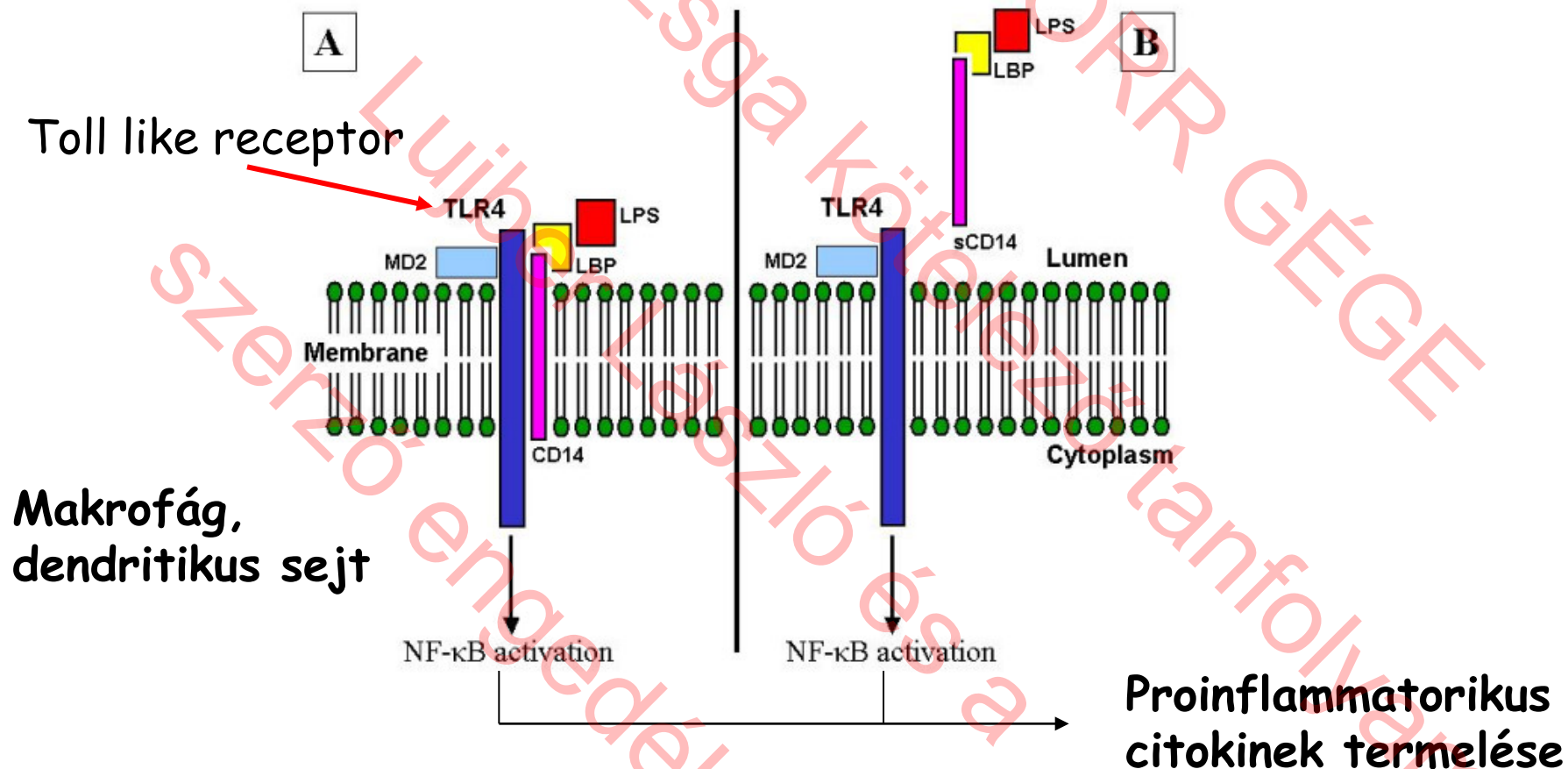
IL-4 szerepe

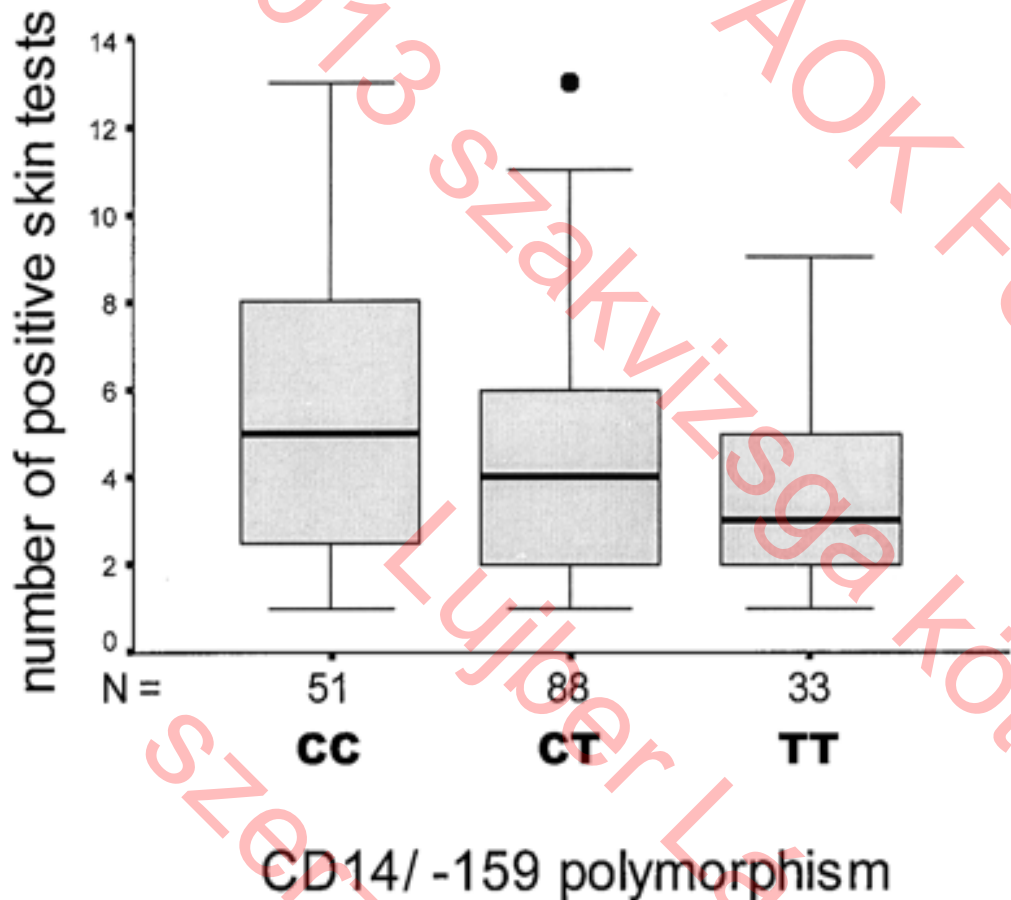
- Th0 sejtek differenciálása Th2 sejtekké
- B sejt átkapcsolása IgE termelésre
- Endothel sejtek VCAM-1(vascular cell adhesion molecule) termelését erősíti (ez szükséges az eozinofilek szövetbe történő infiltrációjához)
- Epithel sejtek eotaxin termelését fokozza: eozinofilek odavonzása
- Hízósejt érés kofaktora

5q31-q33

- IL-4, IL-13: → Emelkedett IgE szint, asztma
- IL-5: Eozinophil felszabadítása a csontvelőből, eotaxin (eozinofil kemoattraktáns) termelés fokozása → Asztma, bronchiális hiperreaktivitás

CD14:. Szerepet játszik a T1/Th2 egyensúly kialakulásában. Bakteriális LPS kötő receptor.





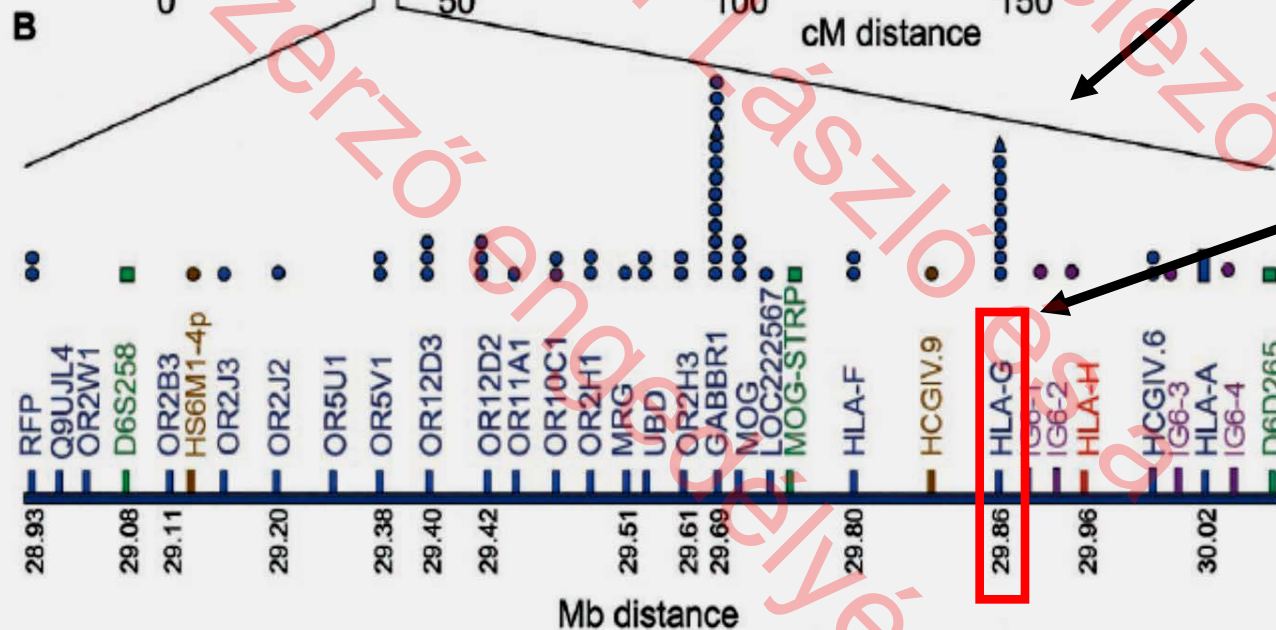
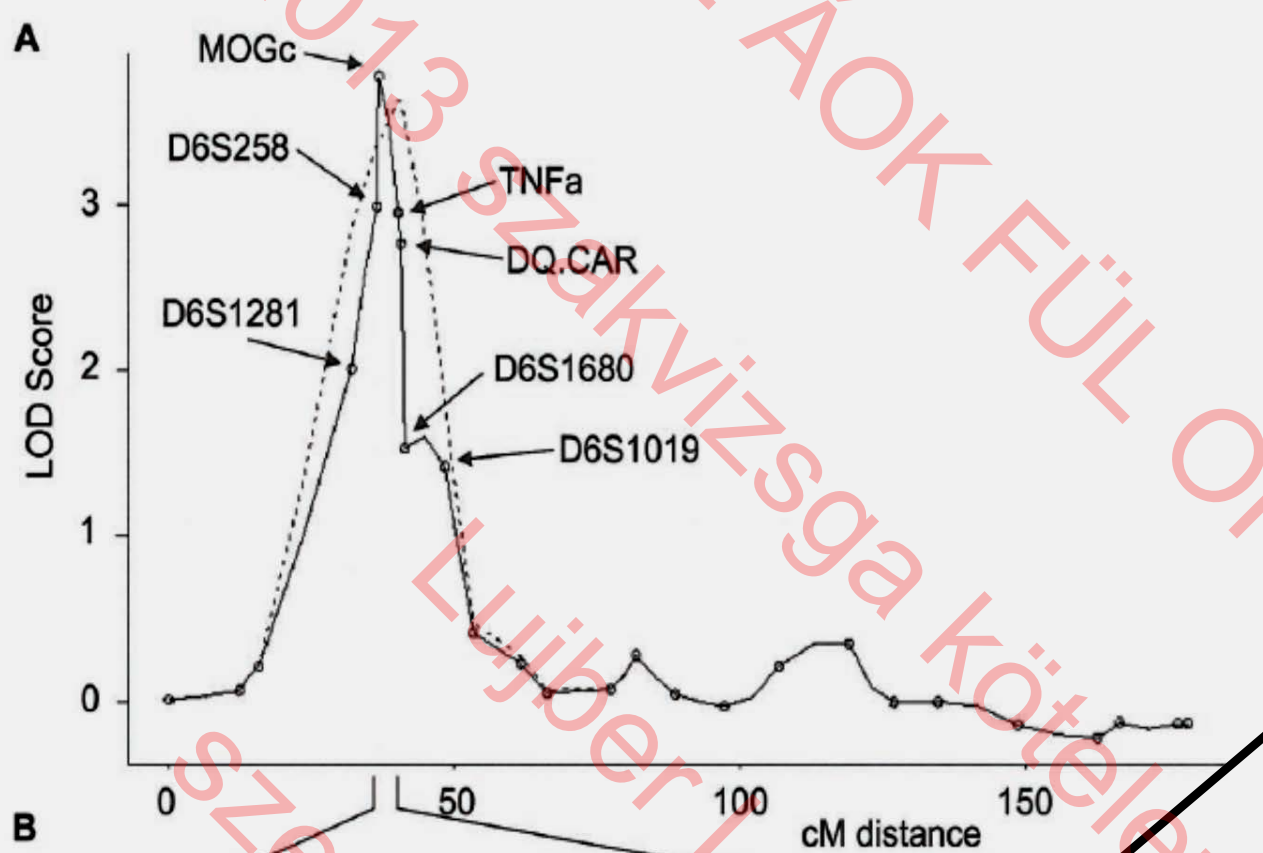
-159 C/T polimorfizmus:
A CC homozigóta:
Csökkent sCD14 szint
(s= solubilis), csökkent
CD14 sűrűség
monocitákon,
Emelkedett IgE szint,
több pozitív bőrpróba
(vs TT).

Francia vizsgálat

- CD14 -159 TT: kb. 2x-es kockázatcsökkenés atópiára és allergiás rhinitisre
- Korai életkorban a farmon való élet szintén 2x kockázatcsökkenés
- A CD14 -159TT + farmon való élet: 4-5x-ös kockázatcsökkenés

6p21.3

- Az MHC tartomány: MHC II (HLA-D)
allergénpeptidek prezentációja a "jobb" vagy "rosszabb" bemutatás más citokineket termelő Th sejtek aktivációját, tehát erősebb vagy gyengébb allergiás immunválaszt eredményez.
Parlagfű Amb5 allergénjére reagáló fehérek 97,5%-a: DR2.2; nem reagáló: 22% DR2.2; Amb6, Der1 és Der2.
- TNF α : Gyulladásí választ közvetítése (konzekvens)
→ Asztma



Genomszűrés
eredménye a
6p21-es
régióban

Ezek a gének
találhatók
ebben a
régióban

HLA-G gén: új
asztmagén
(2005)
pozicionális
klónozással

HLA-G

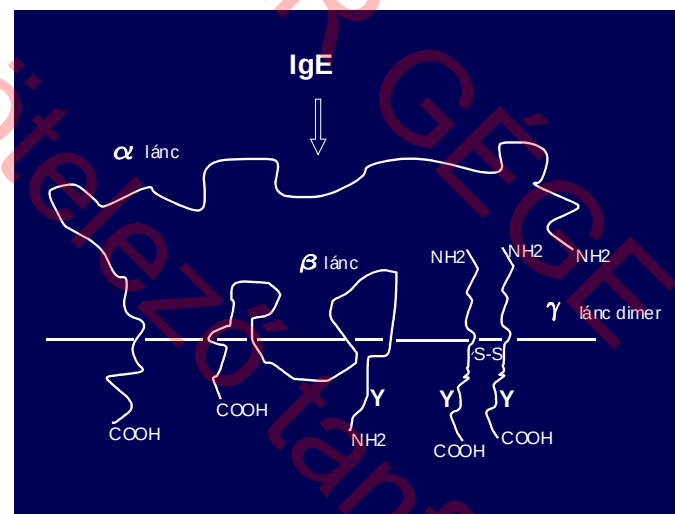
- Fő szerepe: gátolja a magzat kilökődését terhességben
- Gátolja a Th1-es immunválaszt
- -964 GG gyerekek akkor hajlamosak bronchiális hiperreakcióra, ha az anyjuknak is van.
- -964 AA gyerekek 60% atópiás, a GG gyerekek 41% atópiás

11q13

FcεRI-β: Bazophil, dendritikus és hízósejteken IgE receptor

→ **Atópia, asztma**, anyai öröklődés

CC16: légúti gyulladás szabályozása → **asztma**





- IL-4R: IL-4-nek (és az α alegység az IL-13-nak is) receptora → **Atópia, asztma**
- **Ile50Val** az extracelluláris doménben helyezkedik el, valószínűleg a receptor erősebben köti az IL-4-t. A **Glu576Arg** polimorfizmus a jelátviteli intermedierekhez való kötődést változtatja meg. Mindkét esetben a receptor felerősödött jelátvitelét tapasztalták.
- Az 576-os arginin atópiára hajlamosító hatása domináns, míg az 50-es valin autoszomális recesszív öröklődést mutat.

17q11.2

- CC kemokin klaszter
- RANTES (CCL5, több mint 10 vizsgálat), MCP-1, eotaxin: Leukociták gyulladáshoz vonzása (kemokinek) → Asztma, AEDS
- MCP-1 -2518A/G → Asztma
- RANTES -403G/A; -28 C/G → Asztma, Atópiás dermatitis

Genome-Wide Scan on Total Serum IgE Levels Identifies *FCER1A* as Novel Susceptibility Locus

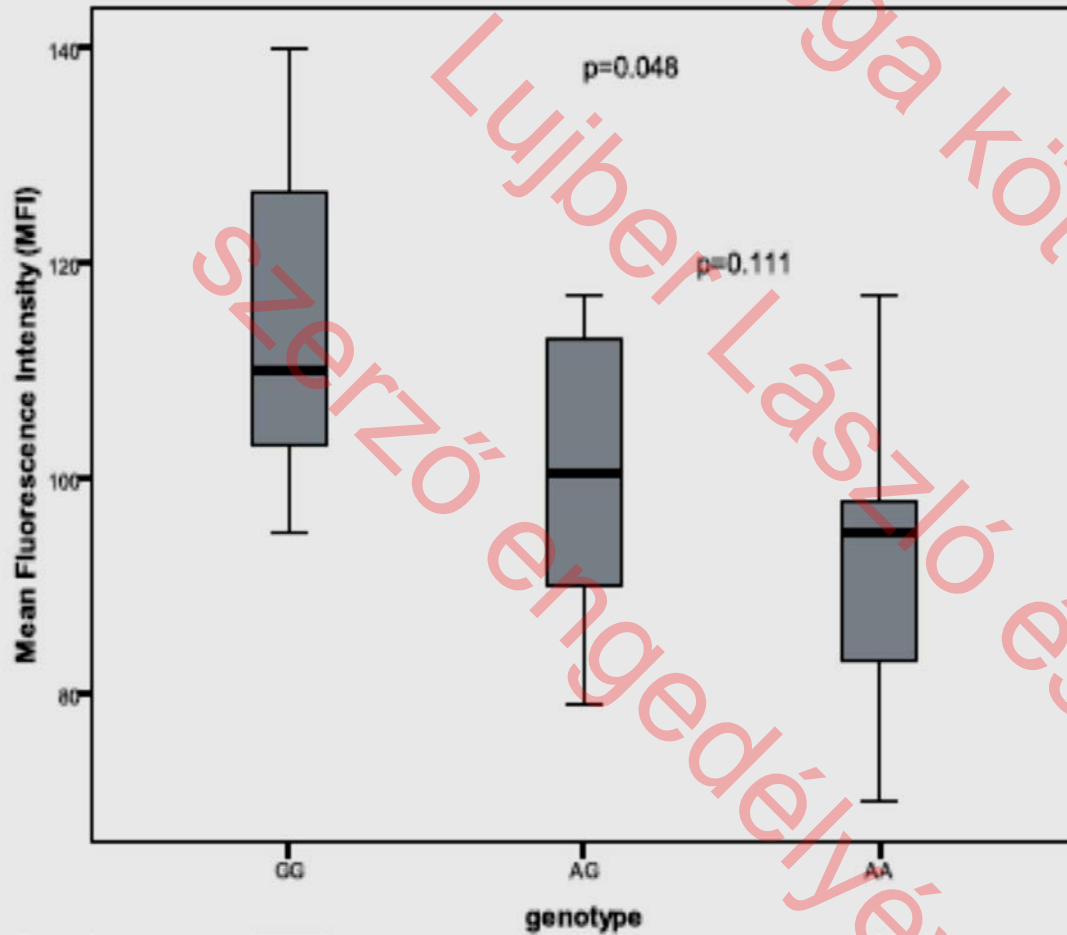
Stephan Weidinger^{1,2,9*}, Christian Gieger^{3,4,9}, Elke Rodriguez², Hansjörg Baurecht^{2,5}, Martin Mempel^{1,2}, Norman Klopp³, Henning Gohlke³, Stefan Wagenpfeil^{5,6}, Markus Ollert^{1,2}, Johannes Ring¹, Heidrun Behrendt², Joachim Heinrich³, Natalija Novak⁷, Thomas Bieber⁷, Ursula Krämer⁸, Dietrich Berdel⁹, Andrea von Berg⁹, Carl Peter Bauer¹⁰, Olf Herbarth¹¹, Sibylle Koletzko¹², Holger Prokisch^{13,14}, Divya Mehta^{13,14}, Thomas Meitinger^{13,14}, Martin Depner¹², Erika von Mutius¹², Liming Liang¹⁵, Miriam Moffatt¹⁶, William Cookson¹⁶, Michael Kabesch¹², H.-Erich Wichmann^{3,4}, Thomas Illig³

August 2008 | Volume 4 | Issue 8 | e1000166

1.530 német felnőttön >350 ezer SNP
Replikáció: 9.800 fő 4 független populáció

Eredmények

- SNP az FCER1A génben (1q23) asszociált az IgE szinttel: heterozigóta: 19,1%, homozigóta: 34,6%-kal alacsonyabb IgE szint



Az SNP hatása az FCER1A expresszióra basophilon.

The diagram illustrates the signaling pathways initiated by IL-4 binding to its receptor (IL-4Rα). The receptor is composed of IL-4Rα and IL-2Rβ. Upon binding, JAK3 and JAK1 are activated. JAK3 phosphorylates STAT6, which then enters the nucleus to activate IL-4 responsive genes (IGE, MHC CLASS II, CD23, IL-4Rα). JAK1 activates IRS-1/2, which leads to the SHC, GRB2, and RAS pathways, ultimately affecting the cell cycle and anti-apoptotic pathways.

IL-4 RESPONSIVE GENES

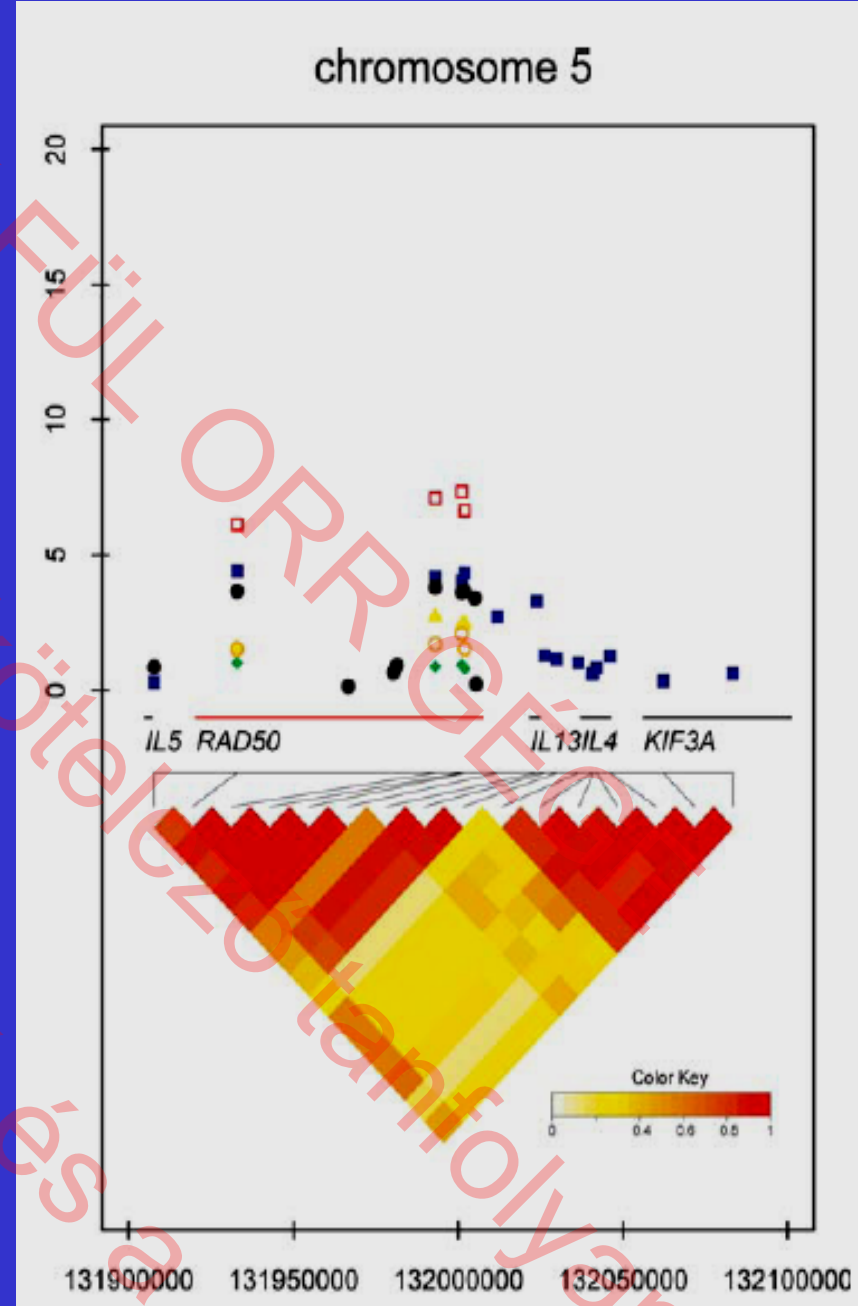
- IGE
- MHC CLASS II
- CD23
- IL-4R α



SNP a RAD50 (5q31) génben asszociált IgE szinttel, ekcémával és asztmával.

A RAD50 (DNS repair gén) az IL5, IL4 és az IL13 mellette helyezkedik el a citokin génklaszterben, szoros LD (kapcsoltság) van közöttük.

LD = linkage disequilibrium



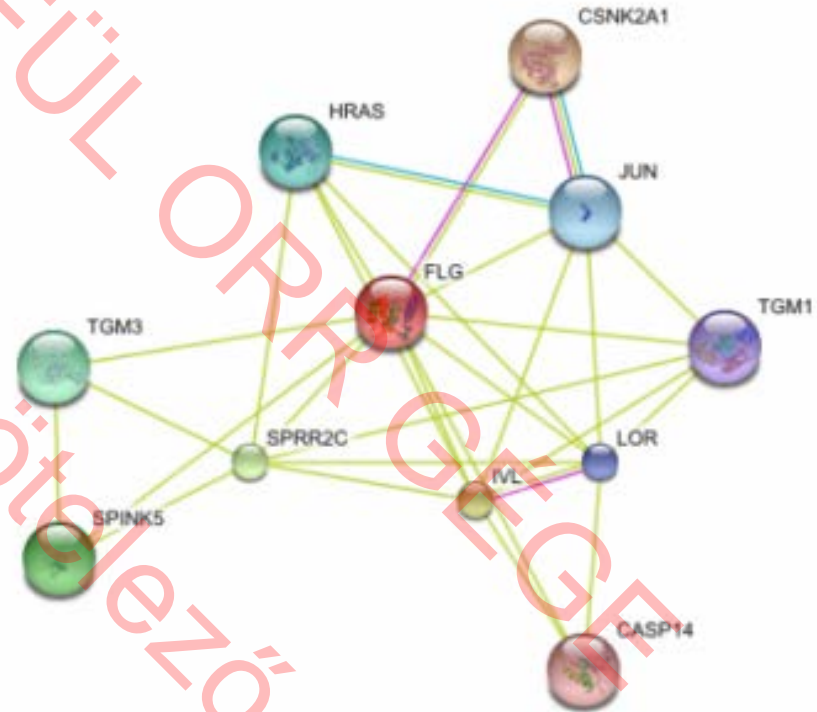
Atópiás dermatitis

- Hajlamosító gének általában átfednek a többi allergiás megbetegedéssel
- AD specifikus: filaggrin (*FLG*) gén (1q21 kromoszóma régió).
- Epidermis differenciálódásában játszik szerepet.
- A súlyos AD-s betegek 50%-a mutációt hordoz a génben.



Filaggrin

- *FLG* gén két funkcióvesztéses mutációja (501x és 2282del4) fiatal korban kialakuló AD-vel asszociált, ha a gyermek születésekor macskát tartottak a háztartásban.
- Kutyatartás nem befolyásolta az AD kialakulásának kockázatát.



- Nem találtak olyan gént, amelyik minden populációban asszociált volna atópiával vagy asztmával.
- A genetikai háttér hatása függ a környezettől!

Allergy 2009 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02006.x

© 2009 John Wiley & Sons A/S

DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02006

Original article

Opposite gene by environment interactions in Karelia for *CD14* and *CC16* single nucleotide polymorphisms and allergy

Environmental Factors such as Allergens, Virus, Smoke etc

FLG
SPINK5
COL29A
DEFB1

Barrier Layer
and Defense

CD14
TLR2, TLR4
TLR6, TLR10
NOD1, NOD2
PTGER2

FCER1
CD23

Antigen
Recognition and
Presentation

MHC Class II
TCR

TGFb1
IL10
STAT3
CCL5
CCL11
CCL24
DPP10
TNF α

Immunoregulation
and Th2

PHF11
GATA3
STAT6
IL4
IL4R
IL13
IL5
IL5R

IL12b
T-bet

Fibroblast

Epithelial cells

Master cells
Basophils

Eosinophils

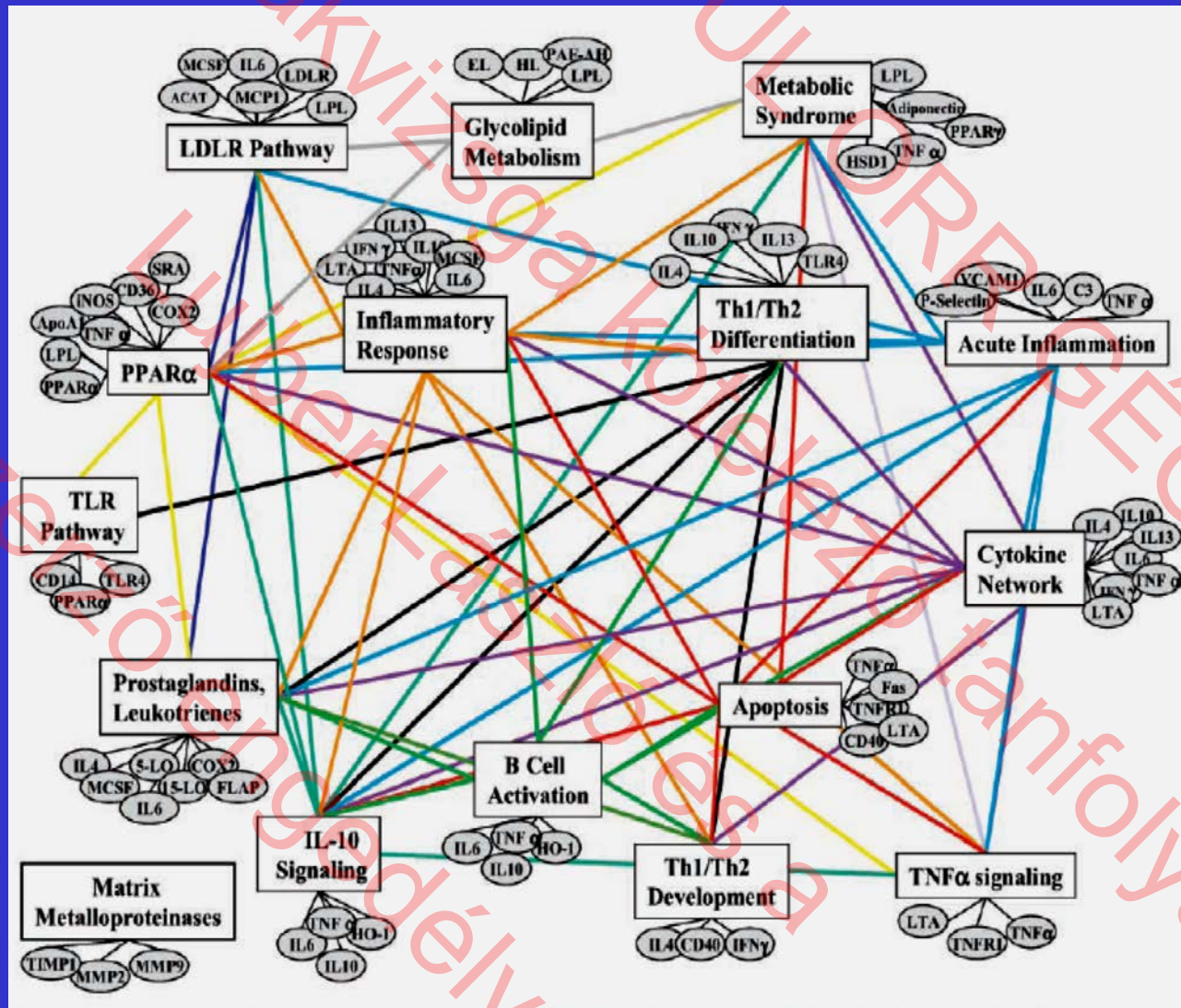
Smooth muscle cells

Effector
Targets

TSLP
ADAM33
GSTP1,
GSTM1
NOS1
LTC4s
ADRB2
FCER1

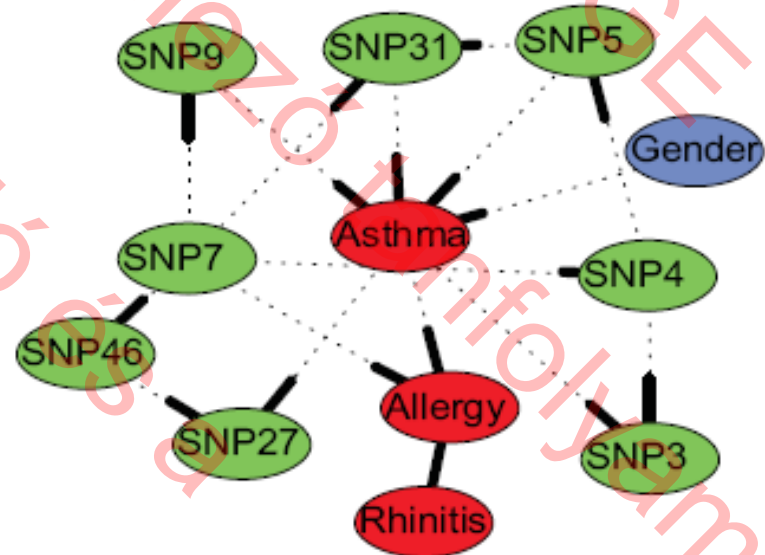
Gének 4 funkció
szerint
csoportosíthatók

Rendszerbiológia!

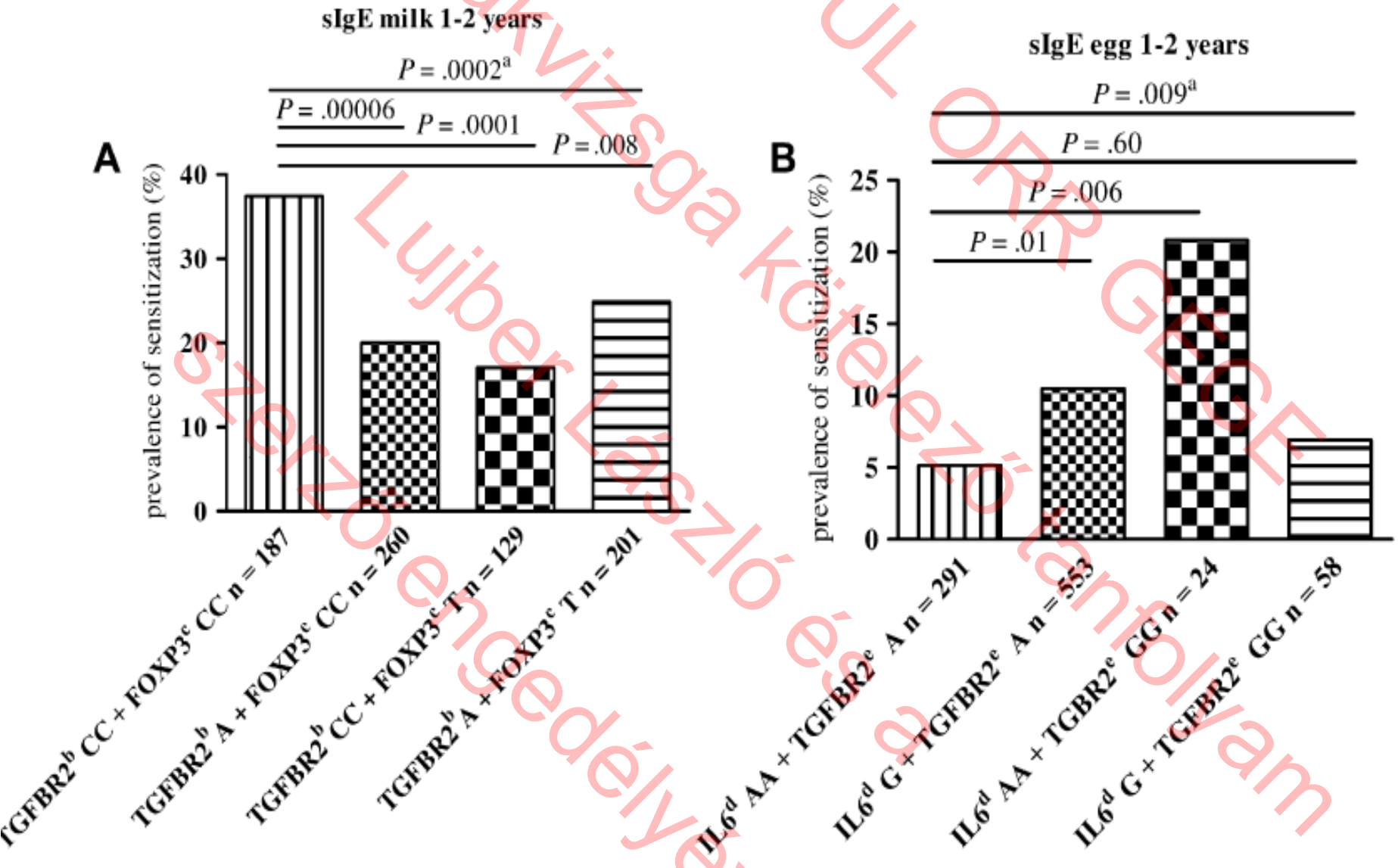


Megoldáshoz közelítő utak

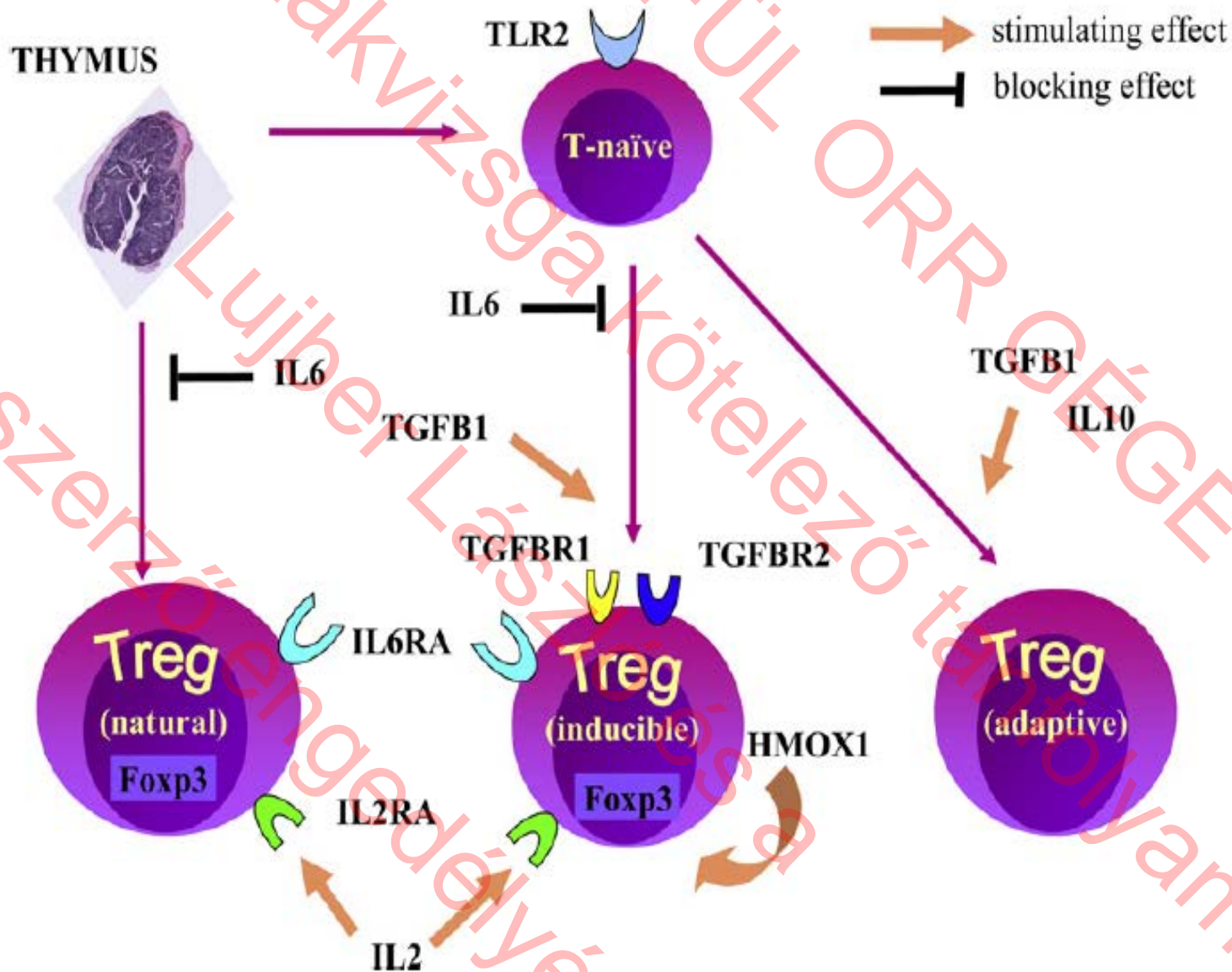
- 1.000 genom projekttel, olcsóbb szekvenálással a ritka variánsok feltárása, és beépítése a chippekbe
- Új statisztikai módszerek kifejlesztése: pl. Bayes háló



Gén-gén interakciók szerepe



Regulátor T sejtek (Treg)



Köszönöm a figyelmet!