

Klinisyenler İçin Alerji ve Astım Genetiği

Ömer Kalaycı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Prof.Dr.

Astım kompleks genetik hastalıklara en iyi örneklerden biridir. Astım, birden fazla genin birbiri arasındaki ilişki ve bu ilişki ile çevrenin yoğun olarak etkileşmesi sonucu ortaya çıkar.

Astım genetiği ile ilgili çalışmaların hedefleri şu şekilde özetlenebilir:

1. Fiziopatolojik mekanizmaların saptanması.
2. Tedavide hedef moleküllerin belirlenmesi.
3. Özellikle tanı koymanın zor olduğu erken çocukluk çağında, pre-semptomatik dönemde veya erken semptomatik dönemde tanı konması. Buna dayanarak astım gelişmesini engelleyecek koruyucu önlemler geliştirilmesi.
4. Hastaların genetik yapısına özgü tedavi yöntemlerini saptanması (farmakogenetik)

Astım genetiği çalışmalarında temel olarak iki yöntem kullanılır (5)

1. Genom boyu taramalar ve pozisyonel klonlama: Bu yöntemin temeli aile çalışmalarına dayanır. Astımlı ve astımlı olmayan bireyler barındıran aileler alınır ve hastalıkla birlikte istatistiksel olarak anlamlı oranda hangi gen veya genlerin aktarıldığına bakılır. Ailede hastalığın aktarıldığı bireyler aynı zamanda belli genetik bölgeleri de beraberinde taşımışlar ve bunun istatistiksel yöntemlerle hastalık için artmış bir risk oluşturduğu saptanmış ise astım için anlamlı bir genetik bölge bulunmuş olur. Oldukça güç ve pahalı olmakla beraber son derece güçlü bir yöntemdir. İşlevi bilinmeyen yeni genlerin tanımlanmasına yarar. Bu şekilde taranıp bulunan genlerin önceden işlevinin bilinmesi gerekli değildir. Hatta bu şekilde keşfedilen genlerin önemli bir kısmının bu yöntemle saptanmadan önce astımlı herhangi bir ilişkisi dahi kurulmamıştır. Bu yöntem kullanılarak tanımlanan genler arasında kromozom 20p13 üzerindeki "a disintegrin and a metalloproteinase" (ADAM33); kromozom 13q14 üzerinde total IgE ile ilgili bir bölge (PHF11); kromozom 2q14 de dipeptidil peptidaz (DPP10) sayılabilir .

2. Aday gen çalışmaları: Bu yöntemde temel prensip öncelikle astımda işlevsel olan bir molekülün belirlenmesidir. Bundan sonraki aşamada bu genin değişik bölgelerinde doğal olarak var olan değişiklikler saptanır. Daha sonra bu polimorfizmlerin sıklığının astımlı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında farklı sıklıkta bulunup bulunmadığı ve astımın bilinen fenotipleri ile (solunum fonksiyon testleri, eozinofil sayısı, IgE düzeyleri, atopi) ilişkili olup olmadığının araştırılır. Bu yöntem kullanılarak astımlı ilişkisi gösterilen moleküller arasında kromozom 5q bölgesindeki sitokin kümesi (IL-3, 4, 5, 9 ve 13); 6 kromozomun kısa kolunda (6p) HLA ve TNF; 12. kromozomda (12p) de nitric oksit ve 16. kromozomda (16p) IL-4 reseptörü sayılabilir.

Astımda farmakogenetik çalışmalar

Genel anlamda "farmakogenetik" terimi herhangi bir farmakolojik ajana olan yanıtın genetik belirteçlerini tanımlar. Astım farmakogenetiği üzerine çalışmalar ilaç hedeflerindeki değişiklikler üzerine yoğunlaşmıştır. Astım farmakogenetiği çalışmalarının amacı, genetik yapılarına bakarak hangi bireylerin tedaviye iyi yanıt vereceğini veya hangi bireylerin tedaviye yanıt vermeyeceğininin saptanmasıdır. Astım tedavisinde farmakogenetik ilişki, beta-2 agonistler, anti-lökotrien ilaçlar ve çok yakın zamanda glukokortikoidler için tanımlanmıştır. Farmakogenetik yaklaşımların yakın gelecekte astım tedavisinde önemli değişiklikleri gündeme getirmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Allen M, Heinzmann A, Noguchi E, Abecasis G, Broxholme J, Ponting CP, Bhattacharyya S, Tinsley J, Zhang Y, Holt R. et al. Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q14. Nat Genet 2003; 35:258-63.
2. Blumenthal MN, Ober C, Beaty TH, Bleecker ER, Langefeld CD, King RA, Lester L, Cox N, Barnes K, Toghias A, Mathias R, Meyers DA, Oetting W, Rich SS; CSGA. Genome scan for loci linked to mite sensitivity: the Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). Genes Immun 2004;5:226-31.
3. Blumenthal MN, Langefeld CD, Beaty TH, Bleecker ER, Ober C, Lester L, Lange E, Barnes KC, Wolf R, King RA, Solway J, Oetting W, Meyers DA, Rich SS. A genome-wide search for allergic response (atopy) genes in three ethnic groups: Collaborative Study on the Genetics of Asthma. Hum Genet 2004;114:157-64.
4. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. Nature 1999;402 (6760 Suppl):B5-11.
5. Howard TD, Meyers DA, Bleecker ER. Mapping susceptibility genes for allergic diseases. Chest. 2003;123(3 Suppl):363S-8S.
6. Howard TD, Postma DS, Jongepier H, Moore WC, Koppelman GH, Zheng SL, Xu J, Bleecker ER, Meyers DA. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. J Allergy Clin Immunol 2003; 112:717-22.
7. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. Nat Genet 2001;29:306-9.
8. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, Koppelman GH, Zheng SL, Meyers DA, Bleecker ER, Postma DS. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. Clin Exp Allergy 2004 May;34:757-60.
9. Lind DL, Choudhry S, Ung N, Ziv E, Avila PC, Salari K, Ha C, Lovins EG, Coyle NE, Nazario S, et al. ADAM33 is not associated with asthma in Puerto Rican or Mexican populations. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1312-6.
10. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. Nat Genet; 33:177-82.
11. Ober C, Hoffjan S Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. Genes Immun 2006;7:95-100.
12. Patino CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. Allergy 2001;56:279-86.
13. Van Eerdewegh P., Little R.D., Dupuis J., Del Mastro R.G., Falls K., Simon J., Torrey D., Pandit S., McKenny J., Braunschweiger, K. et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 2002; 418: 426-30.
14. Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG, Ponting CP, Broxholme J, Holt R, Edser P, Bhattacharyya S, Dunham A, Adcock IM et al. Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. Nat Genet 2003; 4:181-6.