

## Sesja plenarna kliniczna I

# Geny a środowisko

### Epidemia alergii – między Wschodem a Zachodem

WYKŁADOWCA: ERIKA VON MUTIUS (NIEMCY)

Wraz z upadkiem komunizmu w krajach środkowej i wschodniej Europy pojawiło się wiele nowych możliwości badań epidemiologicznych dotyczących chorób alergicznych i chorób układu oddechowego. Badania, w których porównywano dane uzyskane ze wschodniej i zachodniej części Niemiec (wkrótce po zjednoczeniu w 1990 r.), pokazały mniejszą częstość występowania astmy, alergicznego nieżytu nosa oraz swoistego uczulenia zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, pochodzących z byłej NRD, w porównaniu do mieszkańców dawnych Niemiec Zachodnich. Jako możliwą przyczynę występowania tych różnic podawano „zachodni” styl życia. Czynniki postulowane jako istotnie wpływające na wystąpienie owych różnic to: ekspozycja na alergeny i zanieczyszczenia występujące w pomieszczeniach zamkniętych, model rodziny, dieta oraz zanieczyszczenie powietrza cząsteczkami zawartymi w spalinach samochodowych.

Badania przeprowadzone w populacjach dorosłych sugerują, że szczególnie istotne w powyższym kontekście mogą być czynniki szkodliwe, które pojawiły się w zachodniej części Niemiec w latach 60. i 70. ubiegłego wieku. W latach 1991-1996, w Lipsku we wschodnich Niemczech, obserwowano wzrost częstości występowania alergicznego nieżytu nosa i częstości sensytyzacji atopowej w grupie dzieci 9-11-letnich. Z kolei częstość występowania astmy i nadreaktywności dróg oddechowych w tej samej grupie na tym samym terenie nie zmieniła się w sposób istotny. Dokonano także analizy wpływu zmniejszenia się stężenia dwutlenku siarki oraz całkowitej ilości cząsteczek zanieczyszczających powietrze atmosferyczne wschodnich Niemiec na częstość występowania niealergiczy chorób układu oddechowego. Stwierdzono zmniejszenie częstości przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenia zatok oraz nawracających infekcji („przeziębień”) wraz ze stopniowym zmniejszaniem się ilości zanieczyszczeń w powietrzu atmosferycznym. W badaniu stanu zdrowia niemieckich dzieci i nastolatków (KiGGS – *Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*), przeprowadzonym w latach 2003-2006, zbierano informacje na temat obecności objawów chorób alergicznych (astmy, atopowego zapalenia skóry, alergicznego nieżytu nosa, alergicznego kontaktowego zapalenia skóry) w populacji 17 641 dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat. Badano również obecność

w surowicy swoistych IgE dla 20 najpowszechniej występujących alergenów. Wyniki tego badania wskazują, że nie występują już różnice w zakresie częstości chorób alergicznych oraz sensytyzacji atopowej pomiędzy wschodnią a zachodnią częścią Niemiec.

---

### Prewencja chorób alergicznych – od unikania do tolerancji

WYKŁADOWCA: THOMAS PLATTS-MILLS (USA)

Osoby nie posiadające swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciw powszechnym alergenom wziewnym są skutecznie zabezpieczone przed wystąpieniem objawów alergii. Z tego względu zapobieganie wystąpieniu odpowiedzi IgE-zależnej jest istotnym, lecz trudno osiągalnym celem w procesie zapobiegania chorobom alergicznym. Oczywiście, wystąpienie objawów alergii jest w dużej mierze zdeterminowane genetycznie, lecz istotne różnice obserwowane między krajami, takimi jak Nowa Zelandia i Szwecja, nie mogą być tłumaczone uwarunkowaniami genetycznymi. Podobnie, czynnikami genetycznymi nie można wyjaśnić bardzo niskiej częstości chorób alergicznych w niektórych krajach rozwijających się.

### Unikanie alergenów a prewencja alergii

Całkowita nieobecność narażenia, tj. zamieszkanie w regionie, w którym nie występują alergeny, jest skutecznym sposobem zapobieżenia wystąpieniu uczulenia i jego klinicznych objawów. Jednak kontrolowane badania efektywności prewencji pierwotnej w stosunku do alergenów roztoczy kurzu domowego nie wykazały skuteczności takiego postępowania. Najbardziej oczywistym wytłumaczeniem takiego wyniku jest możliwość uczulenia na alergeny roztoczy podczas pobytu w innych gospodarstwach domowych. W przypadku alergenów kota i psa wiadomo już, że uczulenie następuje powszechnie w efekcie biernego przeniesienia alergenu lub wskutek nawet krótkotrwałego kontaktu ze zwierzęciem. Rzeczywiście, w niektórych badaniach ponad 70% dzieci uczulonych na alergeny kota nigdy nie mieszkało z kotem pod jednym dachem. W odniesieniu do alergenów roztoczy kurzu domowego, jak również w odniesieniu do alergenów kota, istnieje wiele przyczyn, dla których redukcja ekspozycji na alergen

w środowisku domowym nie przekłada się na zmniejszenie ryzyka uczulenia.

### Środowiskowa tolerancja na alergeny

Jeśli zdefiniować tolerancję jako nieobecność objawów pomimo narażenia na wysokie stężenie czynników wywołujących, będziemy mieli do czynienia z kilkoma różnymi mechanizmami tego zjawiska. Gdy w domu obecny jest kot, u dziecka mogą pojawić się przeciwciała IgG i IgG4, przy nieobecnych przeciwciałach IgE i przy nieobecności ryzyka wystąpienia objawów alergii. Szczególnie warto odnotować, że dzieci te narażone są na wdychanie i połykanie nawet 1 mg alergenu Fel d 1 w ciągu doby. Zaprezentowane ostatnio dane sugerują, że immunoterapia podjęzykowa może wywołać podobne zjawiska i efekty jak ekspozycja na wysokie dawki alergenów wziewnych. Immunoterapia tradycyjna znajduje przede wszystkim zastosowanie w leczeniu osób, u których objawy są już obecne. Pojawia się coraz więcej danych potwierdzających, że takie leczenie zwiększa aktywność komórek regulacyjnych Treg wydzielających IL-10 i TGF- $\beta$ . Nie dysponujemy, jak dotąd, dużą ilością danych wskazujących na zapobiegawcze działanie immunoterapii swoistej w odniesieniu do rozwoju nowych uczuleń. Trudno jednak wyobrazić sobie szerokie stosowanie iniekcyjnej immunoterapii w celu „zapobiegania” uczuleniom.

### Swoiste przeciwciała wobec $\alpha$ -galaktozy

W wielu krajach rozwijających się częstość astmy u dzieci na obszarach wiejskich wynosi mniej niż 1% a częstość występowania objawów innych chorób alergicznych jest porównywalnie niska. Zaskakujące jest, że u wielu spośród tych dzieci stwierdza się wysokie całkowite stężenia przeciwciał IgE. Do niedawna trudno było określić, czy przeciwciała te stanowiły element obrazu rozwijającej się choroby alergicznej. Nowy model, tłumaczący obecność wspomnianych przeciwciał, pojawił się wraz z odkryciem IgE swoistych wobec oligosacharydu  $\alpha$ -1,3-galaktozy. Te IgE reagują krzyżowo z antygenami kota i psa. Istotne jest, że IgE swoiste dla  $\alpha$ -galaktozy mogą być obecne w wysokim mianie, lecz nie są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów astmy, bez względu na to, czy mamy do czynienia z pacjentem z Kenii, czy z chorym już na astmę Amerykaninem.

Poznanie przyczyn różnic w częstości występowania chorób alergicznych, jak również zróżnicowanych form tolerancji alergenów, jest niezbędne do wypracowania nowych metod leczenia alergii oraz oceny ich przydatności.

## Geny a ekspozycja alergenowa

WYKŁADOWCA: ADNAN CUSTOVIC I ANGELA SIMPSON  
(WIELKA BRYTANIA)

Przyczyny obserwowanego w ostatnich latach dramatycznego wzrostu częstości zachorowań na astmę i choroby alergiczne pozostają w dużej mierze nieznane. Mimo że dane uzyskane z badań przeprowadzonych u bliźniąt wskazują na istotną rolę dziedziczności w rozwoju astmy, badania genetyczne przynoszą różnorodne, często sprzeczne i niecałkowicie powtarzalne, wyniki. Przyczyny takiej różnorodności i niepowtarzalności wyników leżą częściowo w tym, że badania przeprowadzono głównie w populacjach dorosłych, charakteryzujących się dużym zróżnicowaniem fenotypowym, bądź też poddane obserwacjom fenotypy nie do końca były dokładnie zdefiniowane. Ponadto, w niewielkim stopniu brano pod uwagę ekspozycję na czynniki środowiskowe.

### Rola czynników środowiskowych

W kontekście rozwoju astmy ekspozycja na czynniki środowiskowe, jaka ma miejsce w okresie płodowym i wczesnodziecięcym, z większym prawdopodobieństwem będzie wpływać na niedojrzały układ odpornościowy oraz drogi oddechowe niż ekspozycja zachodząca w późniejszych okresach życia.

Kluczową rolę czynników środowiskowych w rozwoju astmy szczególnie podkreśla znaczny wzrost częstości zachorowań obserwowany od lat 60. XX wieku. Krótki czas, jaki upłynął do tej pory, pozwala wykluczyć zmiany genetyczne jako jedyną przyczynę wzrostu zachorowalności. Zmiany określane w powyższym kontekście jako zmiany środowiskowe obejmują: zmiany w diecie, rodzaju i intensywności wysiłku fizycznego, mniejsze narażenie na drobnoustroje w pierwszych latach życia, szczepienia ochronne, antybiotykoterapię, model rodziny, jak również sposób wykończenia i urządzenia domów i mieszkań. Jednakże, podobnie jak w przypadku badań genetycznych, również w przypadku badań nad rolą czynników środowiskowych w rozwoju alergii uzyskuje się niezwykle zróżnicowane wyniki. Na przykład w różnych badaniach wykazano, że karmienie piersią zwiększa, zmniejsza bądź nie wpływa znacząco na prawdopodobieństwo zachorowania na alergię. Podobnie sprzeczne wyniki uzyskano w badaniach nad rolą obecności zwierząt domowych w rozwoju predyspozycji do zachorowań na alergię. Wzrost częstości astmy jest prawdopodobnie konsekwencją działania czynników środowiskowych, które zwiększają ryzyko u osób z genetycznie uwarunkowaną podatnością na zachorowanie.

W przeciwieństwie do wielu innych chorób o złożonej etiologii (np. cukrzyca), astma i inne choroby alergiczne zaczynają się w bardzo wczesnym okresie życia i charakteryzują się zmiennym przebiegiem z okresami szybkiego postępu choroby przerywanymi okresami remisji. Preferowanym modelem badań nad początkiem i przyczynami tych chorób jest perspektywna obserwacja populacyjnych

kohort urodzeniowych. Pozwala to uniknąć problemów związanych z nieściśłym raportowaniem objawów przez chorych (podczas zbierania danych w badaniach retrospektywnych), jak również umożliwia dokładną obserwację rozwoju fenotypu choroby w dłuższym czasie. Dodatkowo, jeśli dysponujemy danymi na temat ekspozycji na szkodliwe substancje zewnątrzpoходne, ułatwione jest badanie interakcji czynników genetycznych i środowiskowych.

### Interakcja genów ze środowiskiem

Przeprowadzone ostatnio badania własne autorów wykazały obecność interakcji czynników genetycznych i środowiskowych w procesie rozwoju uczulenia: narażenie na wysokie stężenie bakteryjnej endotoksyny w środowisku domowym ma działanie protekcyjne w odniesieniu do sensytyzacji alergenowej, ale tylko u dzieci posiadających genotyp CC w *locus* 159 genu dla cząsteczki CD14 (receptora lipopolisacharydu – LPS). Wyniki te tłumaczą sprzeczności obserwowane w wynikach wcześniej przeprowadzonych badań, w których zmiany w strukturze genu badane były w oderwaniu od kontekstu ekspozycji środowiskowej. Należy zatem podkreślić, że takie podejście badawcze – bez względu na liczebność obserwowanej populacji – prowadzi do niezauważenia efektów działania czynników środowiskowych nakładających się na skutki uwarunkowań genetycznych.

W przeszłości można było usłyszeć opinię, że należy badać populacje liczące dziesiątki tysięcy osobników, aby wykryć interakcje genetyczno-środowiskowe. Jednak nasz zespół wykazał obecność omówionej powyżej interakcji w grupie liczącej zaledwie 442 osoby. Dla kontrastu, największe z badań dotyczących genetycznego uwarunkowania zwiększonego stężenia IgE (w którym nie analizowano ekspozycji na czynniki środowiskowe) wytłumaczyło mniej niż 1% zmienności, pomimo sugerowanej dziedziczności

rzędu 60%. Autorzy podkreślają, że badanie przeprowadzono na rozległym geograficznie obszarze zróżnicowanym pod względem występowania czynników zewnątrzpoходnych (których w badaniu nie mierzono), oraz że nie wzięto pod uwagę faktu, iż wiele związków między genami a środowiskiem nie ma charakteru liniowego bądź jednokierunkowego, a istniejące zależności mogą pozostać niezauważone w badaniach przeprowadzanych na tak dużą skalę.

### Znaczenie fenotypowania w badaniach genetycznych

Możliwość wykrycia w danym badaniu związków genetyczno-środowiskowych zależy więc nie tylko od liczebności badanej populacji, ale przede wszystkim od dokładnego i trafnego fenotypowego scharakteryzowania populacji oraz od określenia narażenia na czynniki środowiskowe. Wyniki naszych badań świadczą o tym, że w odniesieniu do chorób o złożonej etiologii, takich jak astma i inne choroby alergiczne, w ocenie wpływu działania czynników środowiskowych należy uwzględniać predyspozycje genetyczne. Co więcej, często używa się danych epidemiologicznych w celu zidentyfikowania potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka podczas opracowywania strategii prewencji chorób alergicznych. Jeśli dokonamy interpretacji naszych danych w kontekście prewencji pierwotnej, uzyskane wyniki sugerują, że tylko osoby z określonym genotypem w konkretnym *locus* danego genu mogą odnieść korzyść z jakiejś formy interwencji, podczas gdy u innych osobników w tej samej populacji, charakteryzujących się odmiennymi genotypami, to samo postępowanie może wywrzeć działanie odwrotne do zamierzonego.

OPRACOWANIE: MARCIN KUROWSKI

---