

# Analiza rodzinnego występowania cech atopii i wybranych parametrów immunologicznych u chorych na astmę oskrzelową – doniesienie wstępne

## Features of atopy in asthmatic subjects and their parents – preliminary report

BARBARA RYMARCZYK, ZENON BRZOZA, ALICJA GRZANKA, BARBARA ROGALA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiej Akademii Medycznej, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze

**Wprowadzenie.** Jednoznaczna ocena podłoża genetycznego chorób atopowych jest trudna do przeprowadzenia ze względu na wysoką niejednorodność cech fenotypowych. Dane dotyczące tego zagadnienia są niejednoznaczne, a ich analiza jest aktualnym tematem badawczym.

**Cel.** Celem badań była ocena rodzinnego występowania cech atopii u chorych z objawami astmy oskrzelowej.

**Material i metody.** Badaniem objęto 18 chorych na astmę oskrzelową. Wśród których 7 osób wykazywało cechy sporadycznego alergicznego nieżytu nosa (SANN), a u pozostałych 11 – współwystępował przewlekły alergiczny nieżyt nosa (PANN). Odrębną grupę stanowili rodzice chorych (n=36). U wszystkich osób przeprowadzono badanie internistyczne, wykonano punktowe testy skórne, oznaczono stężenie całkowitej IgE (tIgE), alergenowo-swoistych IgE (as IgE), IL-4, sIL-4 oraz IL-5 w surowicy.

**Wyniki.** Wartości tIgE w grupie badanych były istotnie wyższe niż w grupie rodziców, a wartości sIgE istotnie podwyższone (>0,07 IU/ml). Cechy atopii stwierdzono jedynie u 8% rodziców (2 matek i 1 ojca). Nie stwierdzono różnic w stężeniu IL-4 między osobami chorymi i ich rodzicami, jak również między podgrupami chorych z SANN i PANN. Stężenia sIL-4 były istotnie wyższe w surowicy rodziców aniżeli w grupie badanych chorych (p=0,04), natomiast stężenia IL-5 w surowicy chorych atopowych były istotnie wyższe niż u ich rodziców (p=0,01).

**Wnioski.** Niska ekspresja cech atopii u rodziców badanych chorych może świadczyć o recesywnym modelu dziedziczenia lub też modulującym wpływie środowiska na manifestację fenotypu atopowego.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(3), 160-163*

**Słowa kluczowe:** *atopia, astma oskrzelowa, dziedziczenie atopii*

**Introduction.** The genetic background of atopic diseases is an up-to-date research problem. The unequivocal analysis of this phenomenon is difficult as the atopy phenotype differs remarkably.

**Aim of study.** The aim of the study was to analyze the incidence of atopic features in parents of asthmatic offspring.

**Material and methods.** 18 patients with bronchial asthma and allergic rhinitis (11 patients with seasonal and 7 patients with perennial rhinitis) were enrolled into the study. All subjects underwent physical examination and the medical history was obtained. In all study participants, the skin prick tests and the serum concentration of total IgE, allergen specific IgE, IL-4, sIL-4 and IL-5 were studied.

**Results.** All the asthmatic patients showed elevated allergen specific IgE serum levels (>0,7 IU/ml). Total IgE serum levels were significantly higher in both examined groups of offspring composed with their parents. The incidence of atopic features based on elevated total and allergen specific IgE serum levels was found in 8% of parents (2 mothers and 1 father).

There were no statistically significant differences in IL-4 serum concentrations in the offspring, and parents, or between both atopic groups. sIL-4R serum concentrations were statistically higher (p=0,04) in the parents group than in their asthmatic offspring. Serum levels of IL-5 were higher in the asthmatic subject than in their parents (p=0,01).

**Conclusions.** The low expression of atopy features in parents may be due to a recessive trait of inheritance and influence of the environment on the occurrence of atopic phenotype.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 7(3), 160-163*

**Key words:** *atopy, asthma, inheritance of atopy*

Obserwowany w ostatnich latach dynamiczny rozwój medycyny molekularnej stwarza możliwość określania genetycznych uwarunkowań występowania wielu chorób. Ocena podłoża genetycznego chorób z kręgu atopii jest aktualnym tematem badań w wielu ośrodkach. Jedno-

znaczna ocena zjawiska jest trudna do przeprowadzenia, gdyż grupa tych chorób jest wysoce niejednorodna pod względem fenotypowym. Z definicji atopii wynika, że jest to wrodzona, genetycznie uwarunkowana skłonność do syntezy nadmiernej ilości IgE w odpowiedzi na kontakt ze

śladową ilością alergenów występującego powszechnie w środowisku. Klasyczna definicja podkreśla znaczenie podwyższonego stężenia IgE jako stygmatu atopii. Jednocześnie wiele danych przemawia za tym, że nie jest to charakterystyczny wyróżnik skazy atopowej. Prawidłowe stężenie IgE nie wyklucza rozpoznania astmy bądź innej choroby alergicznej. Do grupy chorób atopowych należy astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry. Przynależność kilku chorób o różnej manifestacji narządowej do jednej grupy sugeruje wielogenowy model dziedziczenia.

Rodzinną skłonność do występowania astmy oskrzelowej została zaobserwowana już przed kilkoma wiekami. Na początku poprzedniego stulecia Cooke i Van der Veer wysunęli przypuszczenie, że schorzenia te dziedziczą się według praw mendelowskich, w sposób autosomalny dominujący. Późniejsze badania tego zjawiska podważyły słuszność tej hipotezy wskazując na złożoność mechanizmów dziedziczenia i znaczenie interakcji czynników genetycznych ze środowiskowymi w patofizjologii chorób alergicznych.

Celem pracy była analiza rodzinnego występowania cech atopii i wybranych parametrów immunologicznych u osób chorych na astmę oskrzelową oraz przewlekły alergiczny nieżyt nosa lub sporadyczny alergiczny nieżyt nosa.

## PACJENCI I METODY

### Pacjenci

Badaniami objęto 18 chorych na astmę oskrzelową (AO), wśród których 7 wykazywało równocześnie cechy przewlekłego alergicznego nieżytu nosa (PANN), zaś u pozostałych 11 chorych stwierdzono współistnienie objawów sporadycznego alergicznego nieżytu nosa (SANN). Oddzielną grupę stanowili rodzice (n=36) badanych chorych (R). Dwie osoby z grupy rodziców były leczone od kilkunastu lat z powodu astmy oskrzelowej. Wszyscy badani chorzy pozostawali pod opieką Wojewódzkiej Poradni Alergologicznej w Zabrze. Charakterystykę grup pod względem wieku i płci przedstawia tabela I.

Tabela I. Charakterystyka grup chorych i ich rodziców

Badana grupa	Liczba badanych	Płeć		Wiek	
		Kobiety	Mężczyźni	Przedział	Średnia
AO	18	7	11	11-35	22
w tym: SANN	11	4	7	15-35	22
PANN	7	3	4	11-32	20
R	36	18	18	33-66	49

AO	–	grupa chorych na astmę oskrzelową
SANN	–	grupa chorych ze współistniejącym sporadycznym alergicznym nieżytem nosa
PANN	–	grupa chorych ze współistniejącym przewlekłym alergicznym nieżytem nosa
R	–	grupa rodziców badanych chorych

Chorych do badań kwalifikowano na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego oraz dodatniego wyniku punktowych testów skórnych przeciw istotnym klinicznie alergenom. Krew do badań pobierano w okresie naturalnej ekspozycji na alergeny środowiskowe.

U wszystkich badanych osób przeprowadzono badanie internistyczne oraz wykonano punktowe testy skórne. Wielkość odczynu oceniano w milimetrach i porównywano z próbą kontrolną i reakcją na histaminę.

### Badania laboratoryjne

U wszystkich badanych oznaczono stężenia całkowitej IgE (tIgE), alergenowo-swoistych IgE (as-IgE), IL-4, sIL-4R oraz IL-5. Stężenia tIgE oznaczano metodą fluoroenzymatyczną FEIA (Pharmacia CAP System). W surowicy każdej z badanych osób oznaczono stężenia as-IgE metodą FEIA (Pharmacia CAP System) przeciw alergenom pyłków roślin: *Phleum pratense*, *Secale cereale*, *Betula verucosa*, *Plantago lanceolata* oraz przeciw alergenom roztoczy kurzu domowego: *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*. Pomiaru stężenia IL-4, sIL-4R i IL-5 dokonano metodą immunoenzymatyczną ELISA (R&D Systems).

### Analiza statystyczna

Ze względu na dużą rozpiętość wartości badanych parametrów, posłużono się pojęciami mediany i przedziału środkowego. Uzyskane dane nie spełniały warunku normalności rozkładu oraz równości wariancji w porównywanych grupach badanych. Zastosowano więc test nieparametryczny U Manna-Whitney'a dla niezależnych prób losowych. W ocenie związków pomiędzy danymi zastosowano test korelacji rang Spearmana. Przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$  jako znamiennej statystycznie. Obliczeń dokonano przy użyciu programu Statistica for Windows 6.0.

### WYNIKI

U wszystkich chorych na astmę oskrzelową stwierdzono istotnie podwyższone wartości stężeń alergenowo-swoistych IgE ( $>0,7$  IU/ml) przeciw powszechnie występującym alergenom inhalacyjnym. Całkowite stężenie IgE (tIgE) w obu grupach badanych chorych również było znamiennej wyższe niż w grupie ich rodziców (tab. II). Obecność cech atopii ocenianych na podstawie wartości stężeń tIgE i/lub alergenowo-swoistych IgE stwierdzono u 8,3% rodziców (n=3, w tym u 2 matek i 1 ojca).

Nie odnotowano różnic w stężeniu IL-4 w surowicy chorych w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u rodziców. Stężenia tej interleukiny nie różniły się również istotnie pomiędzy grupami SANN i PANN (tab. III).

Zaobserwowano znamiennej wyższe stężenia sIL-4R w surowicy rodziców aniżeli w grupie badanych chorych ( $p=0,04$ ) (tab. IV), natomiast stężenia IL-5 w surowicy

Tabela II. Stężenie całkowitej IgE [IU/ml] w surowicy badanych chorych i ich rodziców

Badana grupa	Mediana [IU/ml]	Przedział środkowy
AO	454	252-1247
w tym: SANN	314	155-1057
PANN	451	265-2000
R	49	28-151

AO – grupa chorych na astmę oskrzelową  
 SANN – grupa chorych ze współistniejącym sporadycznym alergicznym nieżytem nosa  
 PANN – grupa chorych ze współistniejącym przewlekłym alergicznym nieżytem nosa  
 R – grupa rodziców badanych chorych

Tabela III. Stężenie IL-4 [pg/ml] w surowicy badanych chorych i ich rodziców

Badana grupa	Mediana [pg/ml]	Przedział środkowy	Zakres wartości
AO	32	30-38	26-72
w tym: SANN	32	30-33	25-42
PANN	30	29-42	26-72
R	35	31-39	20-56

AO – grupa chorych na astmę oskrzelową  
 SANN – grupa chorych ze współistniejącym sporadycznym alergicznym nieżytem nosa  
 PANN – grupa chorych ze współistniejącym przewlekłym alergicznym nieżytem nosa  
 R – grupa rodziców badanych chorych

Tabela IV. Stężenie sIL-4R [pg/ml] w surowicy badanych chorych i ich rodziców

Badana grupa	Mediana [pg/ml]	Przedział środkowy	Zakres wartości
AO	23	19-27	15-30
w tym: SANN	22	19-27	15-30
PANN	26	17-30	16-30
R	28	22-30	15-40

AO – grupa chorych na astmę oskrzelową  
 SANN – grupa chorych ze współistniejącym sporadycznym alergicznym nieżytem nosa  
 PANN – grupa chorych ze współistniejącym przewlekłym alergicznym nieżytem nosa  
 R – grupa rodziców badanych chorych

chorych atopowych były istotnie wyższe w grupie chorych na astmę, aniżeli u ich rodziców ( $p=0,01$ ) (tab. V).

Żaden z badanych parametrów nie korelował w sposób statystycznie znamienne istotny ze stężeniem całkowitej IgE w surowicy.

Tabela V. Stężenia IL-5 [pg/ml] w surowicy badanych chorych

Badana grupa	Mediana [pg/ml]	Przedział środkowy	Zakres wartości
AO	6,9	5,9-8,9	4,5-13,3
w tym: SANN	7,6	6,4-9,4	6,0-13,3
PANN	5,9	5,1-6,5	4,5-7,6
R	5,9	4,8-7,1	3,6-9,6

AO – grupa chorych na astmę oskrzelową  
 SANN – grupa chorych ze współistniejącym sporadycznym alergicznym nieżytem nosa  
 PANN – grupa chorych ze współistniejącym przewlekłym alergicznym nieżytem nosa  
 R – grupa rodziców badanych chorych

## DYSKUSJA

W przeprowadzonym badaniu, stanowiącym wstępny etap szerszej analizy dziedziczenia cech atopii, wykazaliśmy względnie niską ekspresję badanych cech w grupie rodziców dzieci o konstytucji atopowej. Badania przeprowadzono w oparciu o powszechnie przyjęte kryterium oceny skazy atopowej, jakim jest hyperreaktywność odpowiedzi typu IgE. W piśmiennictwie przeważają doniesienia o istotnej roli czynnika matczynego w dziedziczeniu schorzeń atopowych. Bray [1] stwierdził, że dzieci chorujące na astmę oskrzelową pochodziły dwukrotnie częściej z rodzin, w których matka wykazywała cechy atopii, aniżeli z rodzin, w których ojciec posiadał tę cechę. Happle i Schnyder [2] potwierdzili te obserwacje w grupie 77 dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub atopową astmę oskrzelową. W 1993 roku opublikowano wyniki jednego z największych badań tego zagadnienia [3]. Analizą objęto 19 814 dzieci w wieku szkolnym, dowodząc, że współistnienie atopii u matek jest 1,6-krotnie wyższe niż u ojców. Doniesień tych nie potwierdzili Croner i wsp. [4], natomiast Ruiz i wsp. [5] uznali cechy atopii matki za istotny czynnik przyczyniający się do ujawnienia atopowego zapalenia skóry u potomstwa. Rozbieżność uzyskanych wyników oraz ich odmienna interpretacja dowodzą, że zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Interleukina 4 jest jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za syntezę IgE i podtrzymywania przewlekłego immunologicznego odczynu zapalnego warunkującego objawy chorób alergicznnych. Interleukina 4, początkowo określana mianem czynnika wzrostowego limfocytów B (*B-Cell Growth Factor – BCGF*) wywiera swoje wielokierunkowe działanie za pośrednictwem swojego receptora. Brak spodziewanych różnic w stężeniu IL-4 w surowicy chorych w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u ich rodziców może być argumentem przemawiającym za złożonością uwarunkowań genetycznych kontroli syntezy cytokin prozapalnych. Jednym z kierunków poszukiwań była również analiza polimorfizmu genu

receptora dla IL-4, lecz ich rozbieżne wyniki, będące prawdopodobnie skutkiem odmienności w zakresie badanych populacji oraz zastosowania różnych modeli analizy związku tego polimorfizmu z atopią, nie doprowadziły do ostatecznego potwierdzenia udziału tego czynnika w dziedziczeniu atopii [6,7,8].

Henderson i wsp. [9] dowiedli na modelu zwierzęcym, że sIL-4 wywiera efekt przeciwzapalny poprzez zahamowanie tworzenia nacieku eozynofilowego w błonie śluzowej dróg oddechowych, ekspresję VCAM-1 oraz hipersekrecję śluzu. Fakt ten może stanowić wytłumaczenie zaobserwowanego w naszym badaniu statystycznie znamienne wyższego stężenia sIL-4 w surowicy rodziców, aniżeli ich dzieci, wykazujących cechy atopii. Istnieje hipoteza, że sIL-4 działa antagonistycznie w stosunku do IL-4 [10].

Interleukina 5 jest cytokiną warunkującą różnicowanie, aktywację oraz okres przeżycia eozynofiliów. Ekspozycja na alergen prowadzi do wzrostu stężenia IL-5 w płuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, indukowanej płwocinie oraz surowicy chorych na astmę oskrzelową [11]. Zaobserwowano, że IL-5 w znacznym stopniu wpływa na wytwarzanie eozynofiliów przez komórki progenitorowe szpiku (*Eosinophil/basophil colony-forming units* – Eo/B-CFU) stymulując je zarówno do produkcji eozynofiliów, jak zwiększenia liczby receptorów dla IL-5 na ich powierzchni [12]. Znamienne wyższe stężenie IL-5 w surowicy chorych dzieci, aniżeli ich rodziców dowodzi

przewagi wpływu środowiska (ekspozycja na alergen) na stężenie tego parametru we krwi nad jego regulacją genetyczną.

Atopia jest złożoną patologią, przyczynowo związaną z wieloma genetycznymi i środowiskowymi czynnikami wykazującymi wzajemną interferencję. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia alergii [13]. Interakcja ekspozycji alergenowej i nieswoistych czynników o aktywności adiuwantów powoduje ujawnienie się choroby alergicznej u osób predysponowanych genetycznie. Uważa się, że także zanieczyszczenie środowiska NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> oraz ozonem w istotny sposób zwiększają ryzyko rozwoju uczuleń [14,15]. Również bierne palenie jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby alergicznej.

Dotychczas nie zidentyfikowano tzw. genu atopii, który byłby odpowiedzialny za transmisję cech atopii w obrębie rodzin. Wyodrębniono natomiast kilka genów, które prawdopodobnie odgrywają pośrednią rolę poprzez wpływ na kolejne ogniwa łańcucha reakcji alergicznej. Podkreśla się również rolę czynników środowiskowych nie tylko w manifestacji fenotypu atopowego, ale również w modyfikacji genomu.

Obserwowana w wykonanym badaniu niska ekspresja cech atopii u rodziców badanych chorych może świadczyć o recesywnym modelu dziedziczenia lub też modulującym wpływie środowiska na manifestację fenotypu atopowego.

## Piśmiennictwo

1. Bray GW. The heredity factor in hypersensitiveness, anaphylaxis and allergy. *J Allergy* 1931; 2: 203-224.
2. Happle R, Schnyder UW. Evidence for the Carter effect in atopy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; 68:90-92.
3. Aberg N. Familial occurrence of atopic disease: genetic versus environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 829-834.
4. Croner S, Kjellmann NIM, Eriksson B, Roth A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch Dis Child* 1998; 57: 364-368.
5. Ruiz RGG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 762-766.
6. Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T i wsp. Lack of association of atopy/asthma and the interleukin-4 receptor gene in Japanese. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 228-233.
7. Hershey KGK, Friedrich MF, Esswein LA i wsp. The association of atopy with a gain of function mutation in the subunit of the interleukin-4-receptor. *N Engl J Med* 1997; 24: 1720-1725.
8. Rymarczyk B, Moczulski D, Rogala B, Grzeszczak W. Analiza polimorfizmu R576Q genu podjednostki a receptora dla interleukiny 4 u chorych atopowych. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 3: 188-192.
9. Henderson WR, Chi EY, Maliszewski CR. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J Immunol* 2000; 164: 1086-1095.
10. Jung T, Wagner K, Neumann C, Heusser CH. Enhancement of human IL-4 activity by soluble IL-4 receptors in vitro. *Eur J Immunol* 1999; 29: 864-871.
11. Borger P, Ten-Hacken NH, Vellenga E, Kaufmann HF, Postma DS. Peripheral blood T lymphocytes from asthmatic patients are primed for enhanced expression of IL-4 and IL-5 mRNA: associations with lung function and serum IgE. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 772-779.
12. Sehmi R, Woods L, Watson RM i wsp. Allergen-induced increases in IL-5 a subunit expression on bone marrow derived CD34+ cells from asthmatic subjects: a novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophil differentiation. *J Clin Invest* 1997; 100: 2466-2475.
13. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA i wsp. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-593.
14. Hopkin JM. Mechanisms of enhanced prevalence of asthma and atopy in developed countries. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 788-792.
15. Schafer T, Ring J. Epidemiology of allergic diseases. *Allergy* 1997; 52: 14-22.