

Genetik vid svår astma

SAMMANFATTNING:

Det är välkänt att ärftliga faktorer och genetik är av stor betydelse vid astma och allergi. Denna artikel belyser specifika genetiska faktorer vid svår astma, inklusive betydelsen av några nupptäckta «astmagener», individuell astmabehandling baserat på genetisk information, samspel mellan arv och miljö samt epigenetiska mekanismer. Det finns dock relativt få välgjorda genetiska studier på patienter med svår astma och det finns därför ett stort behov att bättre kartlägga betydelsen av ärftliga faktorer för just denna patientgrupp inom den närmaste framtiden.

Erik Melén

ST-läkare och med. dr. vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, samt Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm.

KONTAKTADRESS:

Erik Melén
Institutet för Miljömedicin
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm
erik.melen@ki.se

ERIK MELÉN, Karolinska Institutet, Stockholm

En nyligen publicerad översiktsartikel om genetik och astma kunde man konstatera att 25 gener har samband med astma eller allergi i sex eller fler populationer och att 16 av dessa också kan ha påverkan på svårighetsgraden av astma (1). Det finns idag få representativa studier på genetiska faktorer vid svår astma, särskilt bland barn. Det har hittills inte heller funnits någon gemensam, internationell nomenklatur för svår astma hos barn, vilket gör att det är svårt att jämföra olika studier med varandra (2). Flera studier har istället belyst samband mellan genetik och svårighetsgrad i form av antal akuta attacker, behov av akut medicinering eller lungfunktionspåverkan hos individer med lindrig eller måttligt svår astma. Det är oklart om särskilda genetiska faktorer bidrar till utvecklingen av svår astma, eller om dessa faktorer är samma som påverkar t.ex. antalet akuta attacker hos i övrigt lindriga astmatiker.

Specifika genetiska faktorer

Interleukin 4 receptorn (IL4R- α) och tumor necrosis factor (eller tumörnekrosfaktor, TNF- α) är båda viktiga vid allergisk inflammation, och dessa har också genetiskt kopplats till astma i ett stort antal studier. Polymorfier (naturligt förekommande genetiska varianter, även kallade SNPs – single nucleotide polymorphisms) i IL4RA-genen analyserades i två välkarakteriserade amerikanska studier på svår astma hos vuxna. Två polymorfier som leder till att aminosyrorna glutaminsyra (position 375) och glutamin (position 551) byts mot alanin respektive arginin, kunde särskilt kopplas till svåra astmaattacker och dålig lungfunktion uppmätt som FEV₁ (3). Resultaten kunde vidare styrkas genom att individer med

dessa riskvarianter också hade högre antal mastceller i vävnaden och fler specifika IgE-antikroppar bundna till mastcellerna, jämfört med individer utan dessa varianter.

Vid kronisk, svår astma har TNF- α sannolikt en viktig roll, eftersom man har upptäckt höga nivåer av TNF- α i bronkoalveolärt lavage (BAL-vätska) (4). Även i perifera blodceller har man konstaterat att genuttrycket av TNF- α är förhöjt hos astmatiker (5). Sedan några år finns också TNF-blockad som en möjlig behandling vid mycket svårbehandlad astma (6). En polymorfi i promotorn till TNF-genen (guanin byts mot alanin vid position -308) är väl studerad eftersom denna variant påverkar TNF- α -nivåerna i vita blodkroppar och på så sätt kan påverka inflammatorisk aktivitet och astmasjukdom (SE FIGUR 1) (7). En färsk metaanalys visade tydligt att individer som bär på alanin (A) istället för guanin (G) har ökad risk att få astma (37% riskökning) och samma variant har också associerats med svår astma i andra studier (8, 9).

Den första genen som identifierades via s.k. positional cloning (kopplingsanalys av hela genomet följt av detaljerad analys på gen-nivå), ADAM33; *a disintegrin and metalloprotease 33* har i efterföljande studier visats påverka lungfunktion, bronkiell hyperreaktivitet samt risk att insjukna i astma hos både barn och vuxna (10). ADAM33 är framför allt uttryckt i celler i luftvägarna, t.ex. fibroblaster och glatta muskelceller, och vissa studier talar för att proteinet kan vara involverat i den strukturella omvandlingen av luftvägs-slemhinnan som sker vid kronisk astma (remodelling). Höga nivåer av ADAM33 återfinns i BAL-vätska hos patienter med



I en nyligen publicerad översiktsartikel om genetik och astma kunde man konstatera att 25 gener har samband med astma eller allergi och att 16 av dessa också kan ha påverkan på svårighetsgraden av astma. FOTO: RODOLFO CLIX/SXC.HU.NO

svår astma, vilket talar för en viktig roll vid sjukdomen (11). *Neuropeptide S receptor 1* (*NPSR1* eller *GPR4*) är ytterligare en gen som identifierats via s.k. positional cloning och som associerats med astma och allergi i flera studier (12, 13). Hittills finns ingen studie på svår astma publicerad men tidigare studier visar starkare samband mellan *NPSR1* varianter och astma i kombination med bronkiell hyperreaktivitet eller allergi, jämfört med astma utan andra symptom, vilket talar för att *NPSR1* kan vara viktig för svårighetsgraden av astma.

Individuell astmabehandling och farmakogenetik

Farmakogenetiska studier syftar till att studera betydelsen av arftliga faktorer (genetiska varianter) för behandlingseffekt eller risk för biverkningar hos den enskilda individen. Patienter med svår astma är särskilt intressanta för dessa studier, eftersom många av patienterna inte svarar på sedvanlig astmabehandling. Varianter i flera gener har visats påverka behandlingseffekten av de vanligaste läkemedlen mot astma; 2 adrenerga receptorn (*ADRB2*) och effekt av bronkodilaterare, corticotropin releasing factor receptor type 1 (*CRHR1*) och effekt av inhalationssteroider samt 5-lipoxygenase (*ALOX5*) och effekt av anti-leukotriener (14). Studier på genen för lågaffinitets-receptorn för IgE (*FCER2*) visar också att barn med en särskild variant löper högre risk för svåra astmaexa-

cerbationer, trots att de står på inhalationssteroider (15). Framöver kan genetiska analyser av denna och andra relevanta gener komma att användas kliniskt för att bättre kunna förutse individuell effekt av t.ex. steroidbehandling.

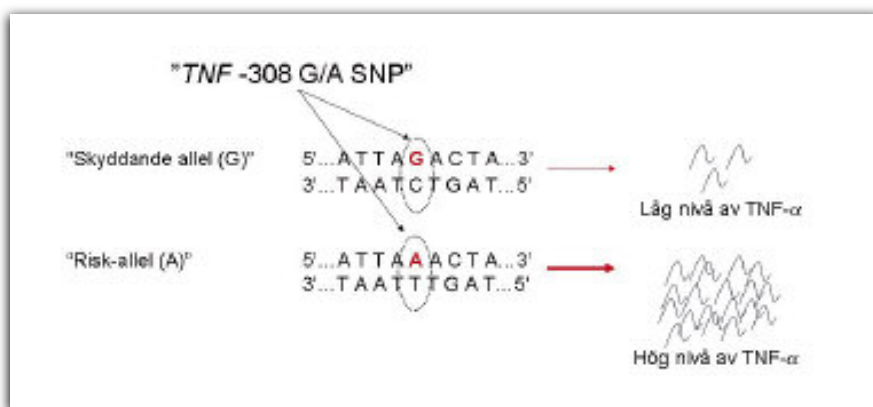
År 2007 publicerades den första s.k. genome-wide association studien på astma (*GABRIEL*-studien) (16). I studien analyserades drygt 300 000 SNPs utspridda över hela genomet och målsättningen med sådan genome-wide association studie är att utan någon hypotes om vilken eller vilka gener som kan påverka sjukdomsriskerna försöka identifiera associerade alleler bland alla SNPs som analyseras. Analyserna har pekat ut varianter i ett område på kromosom 17 som speciellt intressant. Dessa varianter styr uttrycket av *ORMDL3*, vilket är ett protein med hittills okänd funktion men som liknar pro-inflammatoriska transkriptionsfaktorer. I en uppföljande studie observerades en särskild koppling till astma som debuterar innan fyra års ålder och risken ökar ytterligare om barnen med dessa genförändringar utsätts för tobaksrök. (17). Samband med astma har nu konfirmerats i flera studier och barn med genförändringarna har också rapporterats ha ökad frekvens av exacerbationer, trots kraftfull astmabehandling (18).

Samspel mellan arv och miljö

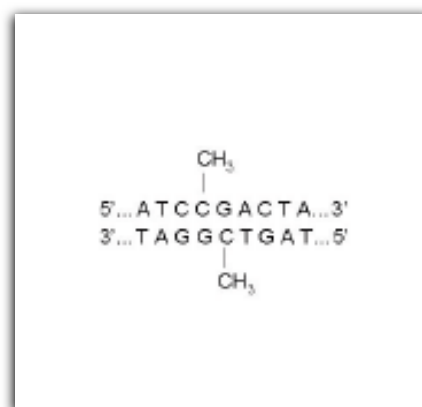
Patienter med svår astma är ofta känsliga för olika miljöfaktorer, t.ex. tobaksrök, luftföroreningar, damm och olika allergen

om samtidig allergi föreligger. På motsvarande sätt som farmakogenetik syftar till att studera individuell känslighet för olika mediciner, syftar studier på gen-miljöinteraktioner att studera individuell känslighet för olika miljöfaktorer.

Luftföroreningar och exponering för passiv rökning är välstuderade exempel där effekterna på cell- och molekylnivå nu börjar klarna. Exponering leder till att fria syreradikaler och andra toxiska ämnen bildas i luftvägsepitelet, vilket medför att en inflammatorisk reaktion startar med bronkokonstriktion och symptom från luftvägarna som följd. I detta sammanhang är glutation S-transferas (*GST*)-enzymerna (*GSTM1*, *GSTP1* och *GSTT1*) särskilt viktiga, eftersom de utgör skyddssystem i kroppens celler mot toxiska ämnen och oxidativ stress. Rökning under graviditeten har rapporterats särskilt negativt för barn som saknar *GSTM1*-enzymet (p.g.a. *GSTM1*-deletion), eftersom kroppen då har en sämre förmåga att ta hand om de skadliga ämnen i cigarett rök, vilket leder till ökad inflammation i lungorna (19). Även varianter i *TNF*-genen verkar vara viktiga för risken för astma kopplat till exponering för olika luftföroreningar, vilket sannolikt beror på graden av inflammation som initieras. Flera studier visar nu också att kombinationen av flera varianter i olika gener, t.ex. *GSTP1* och *TNF* kan ge ännu högre risk för astma eller allergi hos individer som också exponeras för luftföroreningar (20). ▶



FIGUR 1. Schematisk bild över -308 G/A polymorfin (SNP) i promotorn till *TNF*-genen. Den nedre kromosomen har allelen A, som medför att genuttrycket av *TNF* är högre och mera *TNF-α* bildas i vävnaden. Allel A har också associerats med svår astma.



FIGUR 2. Exempel på metylering (CH_3 -grupp) av s.k. CpG site i DNA-sekvensen.

Epigenetik

Ett nytt forskningsfält inom astma- och allergiområdet är epigenetik och dess betydelse för uppkomst, duration och prognos av olika allergisjukdomar (21). Epigenetik kan definieras som ärftliga förändringar av cellers genuttryck, vilket inte förklaras av varianter i DNA-sekvensen. Dessa förändringar kvarstår efter ny celldelning och kan också ärvas över flera cellgenerationer. Exempel på epigenetiska mekanismer är DNA-metylering (bindning av en metylgrupp till DNA-sekvens, vanligen där cytosin (C) ligger nära guanin (G), s.k. CpG site – SE FIGUR 2) och kemisk modifiering av histoner och kromatin (proteiner kring vilka kromosomernas långa DNA-spiraler är uppsnurrade) i form av metylering, acetylering eller fosforylering. Gemensamt för dessa epigenetiska mekanismer är att de påverkar cellens genuttryck (både ökat och minskat uttryck kan bli resultatet).

Under fosterstadiet och efter födseln är epigenetiska mekanismer viktiga för cellernas och individens utveckling, men nya rön talar för att förändringar också kan inträffa senare i livet. Faktorer som påverkar graden av epigenetisk förändring är t.ex. nutrition i form av folsyra och vitamin B_{12} (särskilt under fostertiden), toxiska kemikalier, strålning och exponering för luftföroreningar från trafikavgaser eller tobaksrök. Flera av dessa faktorer är välkända riskfaktorer för astma och allergi och epigenetiska förändringar har därför föreslagits som en mekanism för hur tidiga miljöfaktorer kan påverka sjukdom under lång tid.

Det är också möjligt att epigenetiska förändringar är av betydelse för de gen-miljöinteraktioner som diskuteras i stycket ovan. Ett flertal frågor kvarstår

dock innan betydelsen av epigenetik för olika allergisjukdomar kan kartläggas. Vilka miljöfaktorer leder till epigenetiska förändringar viktiga för just astma/allergi? När inträffar dessa förändringar och är de reversibla? Påverkas epigenetiska förändringar av DNA-varianter som t.ex. ökar risken för astma? Såväl epidemiologiska, kliniska och funktionella studier är nödvändiga för att svara på dessa frågor, men förhoppningsvis kommer dessa bidra till ökad förståelse för det komplexa samspillet mellan arv och miljö vid astma och allergi inom en snar framtid.

Referenser

1. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7(2): 95–100.
2. Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, de Benedictis F, Lodrup-Carlsen K, Wilson N. Severe childhood asthma: a common international approach? *Lancet* 2008; 372(9643): 1019–21.
3. Wenzel SE, Balzar S, Ampleford E, Hawkins GA, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Erzurum S, Gaston B, Israel E, Teague WG, Curran-Everett D, Meyers DA, Bleecker ER. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(6): 570–6.
4. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, Beckett P, Al Ali M, Chauhan A, Wilson SJ, Reynolds A, Davies DE, Holgate ST. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005; 60(12): 1012–8.
5. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, Bradding P, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 697–708.

6. Dahlen SE, Millinger E, Skedinger M, Zetterstrom O, Dahlen B. [TNF-blockade – new strategy in difficult-to-treat asthma]. *Lakartidningen* 2008;105(26–27): 1946–8.
7. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(7): 3195–9.
8. Chagani T, Pare PD, Zhu S, Weir TD, Bai TR, Behbehani NA, Fitzgerald JM, Sandford AJ. Prevalence of tumor necrosis factor-alpha and angiotensin converting enzyme polymorphisms in mild/moderate and fatal/near-fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1): 278–82.
9. Gao J, Shan G, Sun B, Thompson PJ, Gao X. Association between polymorphism of tumor necrosis factor alpha-308 gene promoter and asthma: a meta-analysis. *Thorax* 2006; 61(6): 466–71.
10. Holgate ST, Yang Y, Haitchi HM, Powell RM, Holloway JW, Yoshisue H, Pang YY, Cakebread J, Davies DE. The genetics of asthma: ADAM33 as an example of a susceptibility gene. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(5): 440–3.
11. Lee JY, Park SW, Chang HK, Kim HY, Rhim T, Lee JH, Jang AS, Koh ES, Park CS. A disintegrin and metalloproteinase 33 protein in patients with asthma: Relevance to airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(7): 729...35.
12. Melen E, Bruce S, Doekes G, Kabesch M, Laitinen T, Lauener R, Lindgren CM, Riedler J, Scheynius A, van Hage-Hamsten M, Kere J, Pershagen G, Wickman M, Nyberg F. Haplotypes of G protein-coupled receptor 154 are associated with childhood allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10): 1089–95.
13. Hersh CP, Raby BA, Soto-Quiros ME, Murphy AJ, Avila L, Lasky-Su J, Sylvia JS, Klanderman BJ, Lange C, Weiss ST, Celedon JC. Comprehensive Testing of Positionally Cloned Asthma Genes in Two

- Populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(9):849–57.
14. Weiss ST, Litonjua AA, Lange C, Lazarus R, Liggett SB, Bleecker ER, Tantisira KG. Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment. *Pharmacogenomics J* 2006; 6(5): 311–26.
 15. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, Xu J, Richter BC, Klanderma BJ, Litonjua AA, Lazarus R, Rosenwasser LJ, Fuhlbrigge AL, Weiss ST. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6): 1285–91.
 16. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, Depner M, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Simma B, Frischer T, Willis-Owen SA, Wong KC, Illig T, Vogelberg C, Weiland SK, von Mutius E, Abecasis GR, Farrall M, Gut IG, Lathrop GM, Cookson WO. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448(7152): 470–3.
 17. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, Chateigner N, Gormand F, Just J, Le Moual N, Scheinmann P, Siroux V, Vervloet D, Zelenika D, Pin I, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359(19):1985–94.
 18. Tavendale R, Macgregor DF, Mukhopadhyay S, Palmer CN. A polymorphism controlling ORMDL3 expression is associated with asthma that is poorly controlled by current medications. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(4): 860–3.
 19. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, Gauderman WJ, Peters JM. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(4): 457–63.
 20. Melen E, Nyberg F, Lindgren CM, Berglind N, Zucchelli M, Nordling E, Hallberg J, Svartengren M, Morgenstern R, Kere J, Bellander T, Wickman M, Pershagen G. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environ Health Perspect* 2008; 116(8): 1077–84.
 21. Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(6): 567–73.