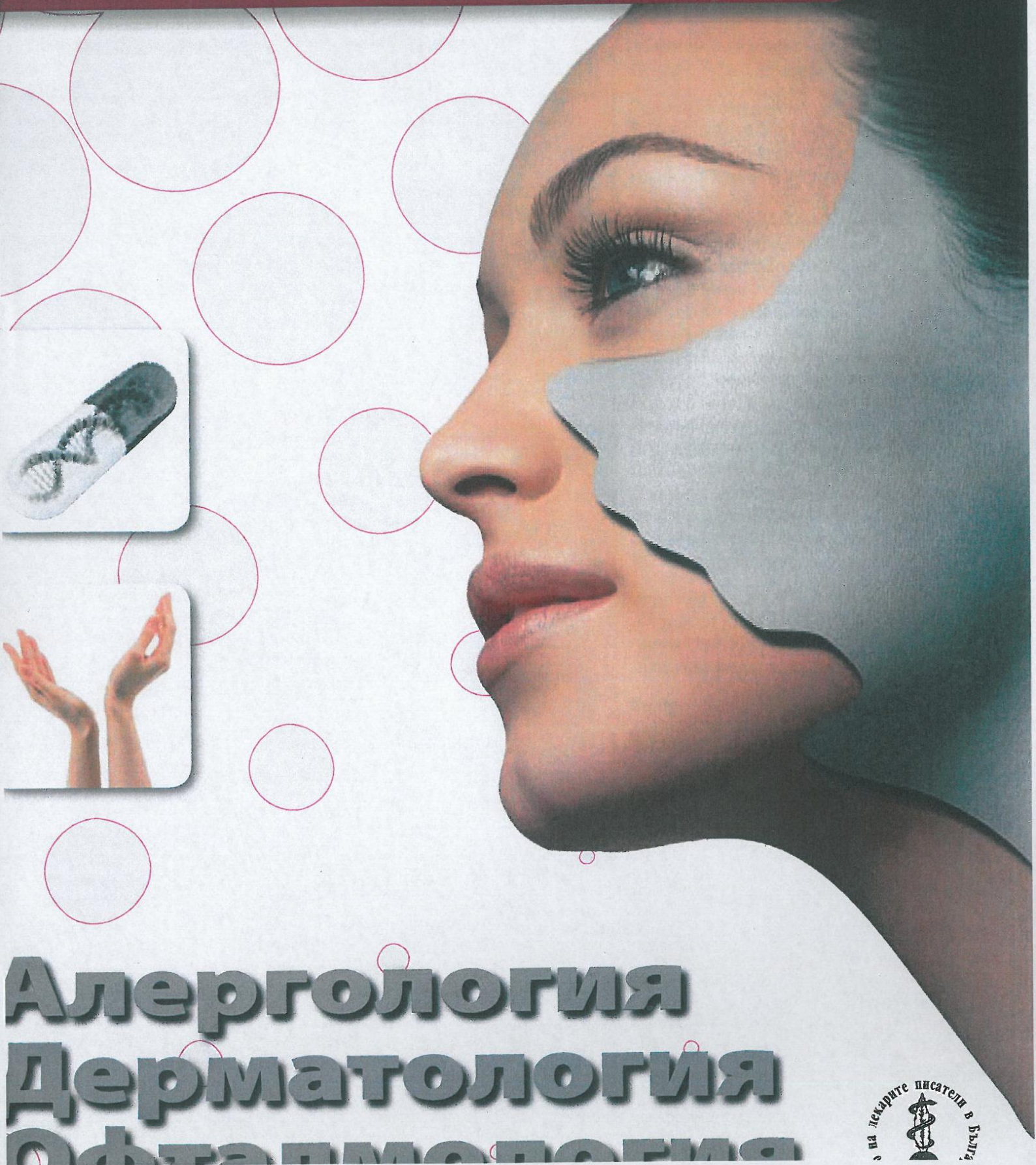


специализирано медицинско списание

Медик Арт

брой 2/2012, година VI



Алергология
Дерматология
Офталмология

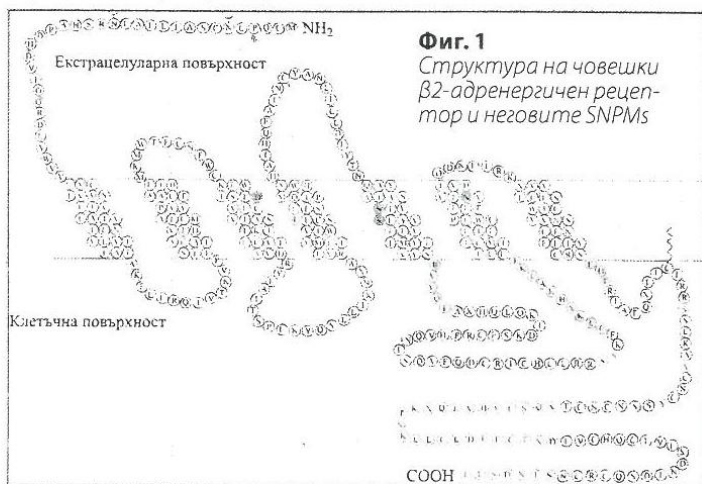


Генетична вариабилност на β -адренергични рецептори и наднормено тегло – рискови фактори за алергичен ринит и астма

д-р Ваня Цветкова, дм, д-р Людмил Терзиев, дм, доц. д-р Владимир Иванов, дм, МУ-Плевен

Бронхиалната астма се характеризира с хронично възпаление, което предизвиква бронхиална хиперреактивност (БХР) и обструкция. В много случаи, БХР се установява и при пациенти с алергичен ринит (АР) като клинична изява на алергично възпаление на горните отдели на респираторната система. Алергичният ринит и астмата (БА) са клинична изява на atopичен синдром. Освен генетична предиспозиция, алергичният фенотип се определя и от фактори на околната среда, локални и системни възпалителни процеси.

Генетичните локуси, потенциално свързани с риск от развитие на астма, могат да бъдат класифицирани в две групи: кандидат гени с потенциална роля в патофизиологията на БА и позиционно кло-нирани гени с все още неизяснена функция. Един от най-добре проучените кандидат гени е този на β 2-адренергичния рецептор (β 2-AR), който съдържа полиморфни варианти с висока алелна честота при бялата раса. β 2-AR е продукт на ген, съдържащ 1242 бази, разположен върху дългото рамо на 5q31. 32 хромозома и кодира белтък, който принадлежи към голямото семейство на G протеини. β 2-AR се състои от 413 аминокиселинни остатъци и 7 трансмембранни спирали, 3 екстрацелуларни и 3 интрацелуларни бримки, екстрацелуларен аминокиселинен край, интрацелуларен карбоксилен край (Фиг. 1).



Радиографски методи показват значително разпространение на β 2-адренергичните рецептори не само в гладкомускулните клетки на бронхите (30-40 000 в клетка), но и в други клетки на белия дроб: епителни, ендотелни, мастоцити, еозинофили и лимфоцити. Функционалните генетични полиморфизми на този ген могат да бъдат клинично значими от гледна точка на възприемчивост към болестта, бронхиална хиперреактивност и терапевтичен отговор. β 2-адренергичният рецептор и всички негови генетични варианти са описани през 1993 г. и много клинични изпитвания са посветени на регулацията на тонуса на бронхите, БХР и респективно БА. В общата популация БХР има 13% разпространение и е рисков фактор за развитие на астма. Връзката на 5q31-q33 хромозома с БХР и atopията като фенотипно свързана с БА се приема за установена. Приема

се, че в този хромозомен участък се съдържат кандидат гени за БХР и atopия.

Въпреки съобщенията за връзка между вариантите в локуса на β 2-AR и риск от БА, резултатите са противоречиви. Основният клиничен интерес е насочен към възможността за влиянието на различните полиморфни форми върху регулаторната функция на рецептора и модифициране на отговора към циркулиращи катехоламини или екзогенно приложени β 2-агонисти.

Неспецифичната БХР е кардинален белег за БА и се приема като резултат от съчетание на генетични маркери и фактори от околната среда. Асимптоматичната БХР се приема като рисков фактор за развитие на астма. Генетичните вариации в 16 кодон на β 2-AR доказано променят рецепторната функция и се свързват с разнообразни фенотипове на БА, тежест при протичане на болестта и БХР.

β 2-адренергичният рецептор и всички негови генетични варианти са описани, но не е провеждано генетично изследване за полиморфизъм в гена на β 2-AR след изследване за бронхиална хиперреактивност при пациенти с алергичен ринит. Подобно генетично проучване чрез ДНК-анализ за определяне носителството на полиморфизъм Arg16Gly в гена на β 2-AR е проведено от В. Цветкова върху пациенти с данни за atopия и алергичен ринит с/без данни за БХР.

Авторката си поставя за цел да даде отговор на въпроса дали генетичен полиморфизъм в 16 кодон на β 2-AR, при който аминокиселината аргинин е заменена с глицин, оказва влияние върху БХР при пациенти с АР и повишена неспецифична реактивност, от една страна, и болни с АР без данни за БХР, сравнени със здрави контролни лица. В своето изследване, тя установява, че болни с АР и повишена БХР показват тенденция за по-висока честота на вариантен генотип - G/G.

Според някои теории, чрез БХР може да се идентифицира частична фенотипна изява на бронхоспазм при болни, които не са имали фенотипно изявена БА. Следователно, изследването на генетичните детерминанти на асимптоматичната БХР може да бъде полезно при етиологично и патофизиологично уточняване на болни с БА. Не можем, обаче, да изключим възможността за влияние на други полиморфизми или хаплотипове в промоторния и кодиращ регион на гена на β 2-AR. Освен това, промяната в експресията на β 2-AR може да влияе върху функцията на холинергични рецептори, контролиращи бронхиалния тонус, което би могло да обясни наличие на сигнификантна връзка между Gly 16 и повишена БХР.

Все повече епидемиологични доказателства подкрепят хипотезата за наднорменото тегло като рисков фактор за развитие на atopични болести като АР и БА. Наред с много фактори от околната среда, влияещи върху развитието на atopичните болести, все по-голямо внимание се обръща на т. нар. „lifestyle“ фактори включващи диети, алкохолна консумация, физическа активност и затлъстяване. (Hersoug, L. G., Linneberg A). Страните от Европа в продължение на последните сто години са променили своя начин на живот и демографски състав. Населението е променило метода на производство - от селскостопански в индустриален, и стила си на живот - предимно в модерна градска среда. В резултат се наблюдава нарастване на предлагането на