

Allergiagenomika – A Th2-citokinek különbözőképpen aktiválják az FcεRI-dependens gének expresszióját a humán hízósejtekben.

(FcεRI-dependent gene expression in human mast cells is differentially controlled by T helper type 2 cytokines.)

Lora JM, Al-Garawi A, Pickard MD, Price KS, Bagga S, Sicoli J, et al.

J Allergy Clin Immunol 2003;112:1119-26.

A légutak szöveti szerkezetének megváltozása, gyulladós tünetek, bizonyos irritáló stimulusokra adott légúti hiperreaktivitás, a szérum IgE-koncentrációjának krónikusan magas szintje, a légútban nyáktúltermelés – néhány jelenség a sok közül, amelyek az asthmát jellemzik. Az asthma kialakulásában a környezeti faktorkok, az életmód mellett öröklött tényezők is meghatározó szerepet játszanak. Genetikai térképezéssel foglalkozó tanulmányok arra a következtetésre jutottak, hogy az emberi 5q31–q33 kromoszómaterület különösen érdekes, mely többek között az interleukin (IL) -4, IL-5, IL-9 és IL-13 génjét is tartalmazza. Ezen citokinek Th2 típusúak, ami azt jelenti, hogy (több más sejttípus mellett) a Th2-irány felé elkötelezett segítő T-sejtek termelik nagy mennyiségben.

Az allergiával és asthmával kapcsolatban valószínűleg elsőként a hízósejtek jutnak eszünkbe. Nem is alaptalanul, hiszen granulumaikban nagy mennyiségű hisztamin található, amelyet stimuláció után a környezetbe ürítenek, ezáltal elősegítik például a vérerek átteresztőképességének megnövekedését az allergiás reakciók korai fázisában. Az is ismert volt már, hogy bizonyos Th2-citokinek – például az IL-3, IL-9 vagy az IL-5 – elősegítik a hízósejtek szaporodását, ezáltal mastocytosis idéznek elő nemcsak az asthma, hanem a bélrendszeri fégfertőzések során is. Érdekes módon Th2-citokinek hiányában a bél submucosa rétegében a hízósejtek száma változatlan marad, a mucosában azonban drasztikusan lecsökken.

A Th2-citokinek a hízósejtek működését is befolyásolhatják. Az első erre irányuló, nagyléptékű, DNS-lapka („csip”) -technikán alapuló kísérletsorozat eredményeit José M. Lora és munkatársai 2003 decemberében közzölték. A vizsgálatok során arra voltak kíváncsiak, hogy miként befolyásolja az IL-4, az IL-5 és az IL-9 a köldökvérből differenciáltolt éretlen emberi hízósejtek génexpressziós mintázatát, különösen akkor, ha a hízósejtek felszínén található IgE-receptort is stimulálják. Amennyiben csak az IgE-receptoron át aktiválták a sejteket, akkor a vizsgált 10 000 gén közül 140 expresz-

sziójában jelentős fokozódást, ezzel párhuzamosan nagyjából ugyanennyi esetben pedig csökkenést lehetett tapasztalni. Számos citokin, például a tumornekrozis-faktor (TNF) -α, a granulocita-monocita kolónia stimuláló faktor (GM-CSF), illetve kemokin (macrophag gyulladós fehérje-1α, monocita kemoattraktáns fehérje-1), a hízósejtekre specifikus proteáz (triptáz-β1, granzim-B), sejtfelszíni receptor, valamint a sejtek szaporodásával kapcsolatos gén aktivitása megnőtt, ugyanakkor a hízósejtek kialakulásában és osztódásában nélkülözhetetlen őssejtfaktor (SCF) receptorának, a c-kitnek sejtfelszíni megjelenése jelentősen lecsökkent. Ez utóbbit azzal lehet magyarázni, hogy a c-kit által indított jelátviteli folyamatok elősegítik a hízósejtek és a környező sejtek közötti kapcsolat fennmaradását, aktiváció esetében azonban éppen az a hasznos, ha ezek a kapcsolatok meglazulnak, és a hízósejteknek lehetőségük adódik a vándorlásra. A vizsgálatok hitelességét nagyban megerősítette, hogy a DNS-lapka által szolgáltatott eredményeket hagyományosabb módszerrel, valós idejű PCR alkalmazásával is megerősítették.

Nos, az igazi érdekességek azonban akkor kerültek elő, amikor az IgE-receptoron át alkalmazott stimulus mellett különböző Th2-citokinnel is aktiválták a sejteket. Az IL-9 és az IL-5 esetében például nagyjából ugyanaz a 800 gén aktiválódott, az IL-4 viszont csak körülbelül ötödannyi gén expresszióját növelte meg. Az IL-4 nagyobb mértékben serkentette az IL-3, a GM-CSF, a TNF-α, az IL-4, az IL-5, az IL-13 és még több más citokin termelését, mint az IL-5. Érdekes megfigyelni, hogy a Th2-citokinek a hízósejtek aktiválódása által mintegy saját termelődésüket fokozzák, ezáltal pozitív erősítési folyamatot indítanak el. A kísérletek alapján kezd kirajzolódni, hogy az IL-4, az IL-5 és az IL-9 átfedő hatásai mellett talán még jelentősebbek az eltérések. Az IL-9 és IL-5 számos, a sejtciklusban, a transzkripcióban vagy a DNS megkettőződésében fontos szereppel rendelkező gén aktiválódását segítik elő. Ezzel szemben az IL-4 viszont éppen a hízósejtek szaporodását korlátozza. Bár az IL-5 és az IL-9 az IgE-receptor stimulálása után nagyjából ugyanazt a génkészletet aktiválják, az IL-4 azonban egy másik géncsoportra hat.

José M. Lora és munkatársai tehát először szolgáltatnak átfogó adatokat arra nézve, hogy a különböző Th2-citokinek eltérő módon képesek befolyásolni a hízósejtek működését és szaporodását. Egyáltalán nem mellékes kérdés, hogy az allergiával és asthmával kapcsolatban a lokális mikrokozmoszra az IL-5 vagy inkább az IL-4 túlsúlya jellemző.