

Mely humán génvariációk és
környezeti faktorok járulnak hozzá az
allergiás megbetegedések
kialakulásához?

Falus András

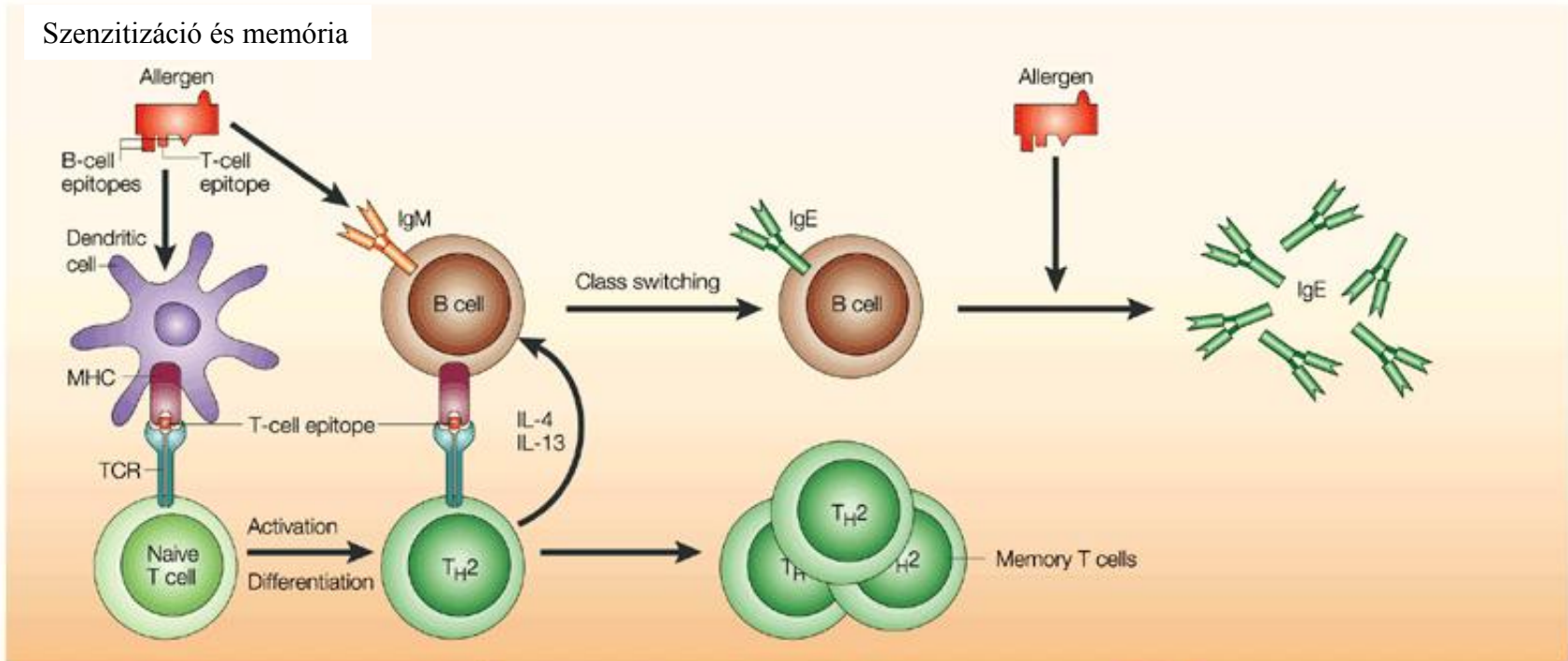


Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet
Semmelweis Egyetem

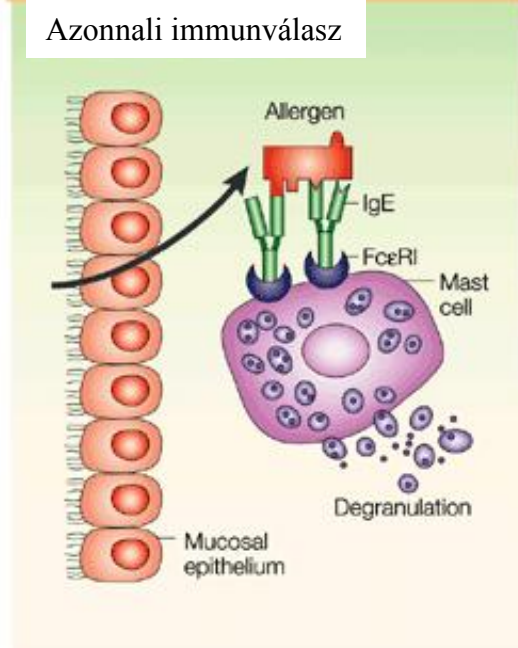
- Antal Péter
- Hadadi Éva
- Molnár Viktor
- Szalai Csaba
- Tölgyesi Gergely
- Ungvári Ildikó



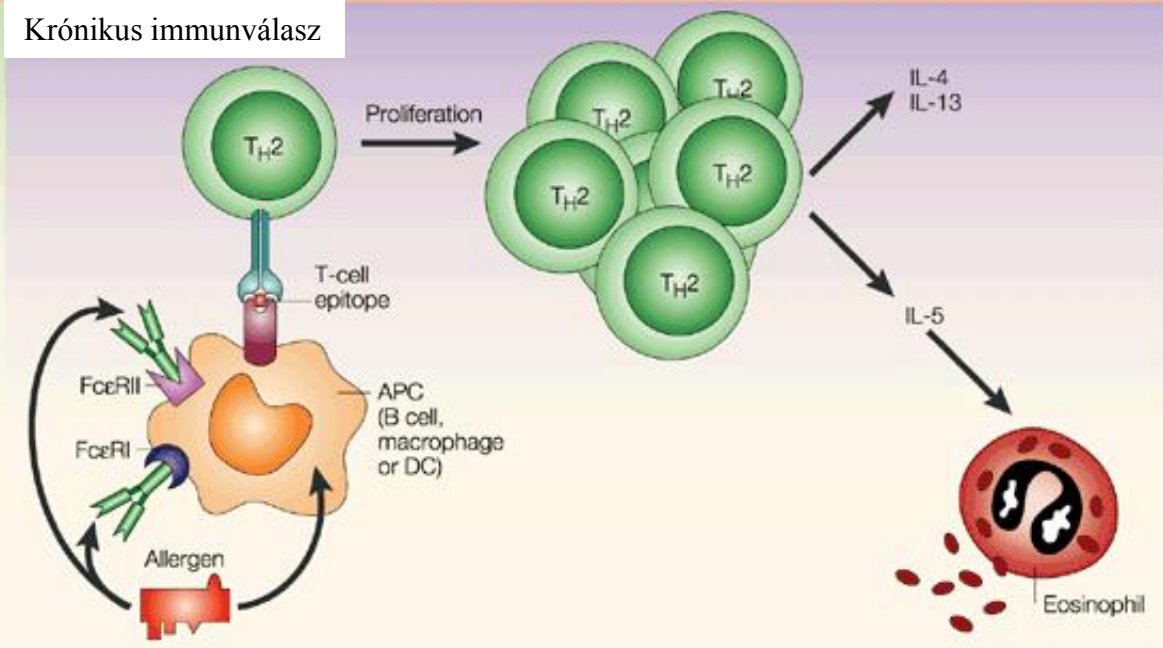
Szenzitizáció és memória



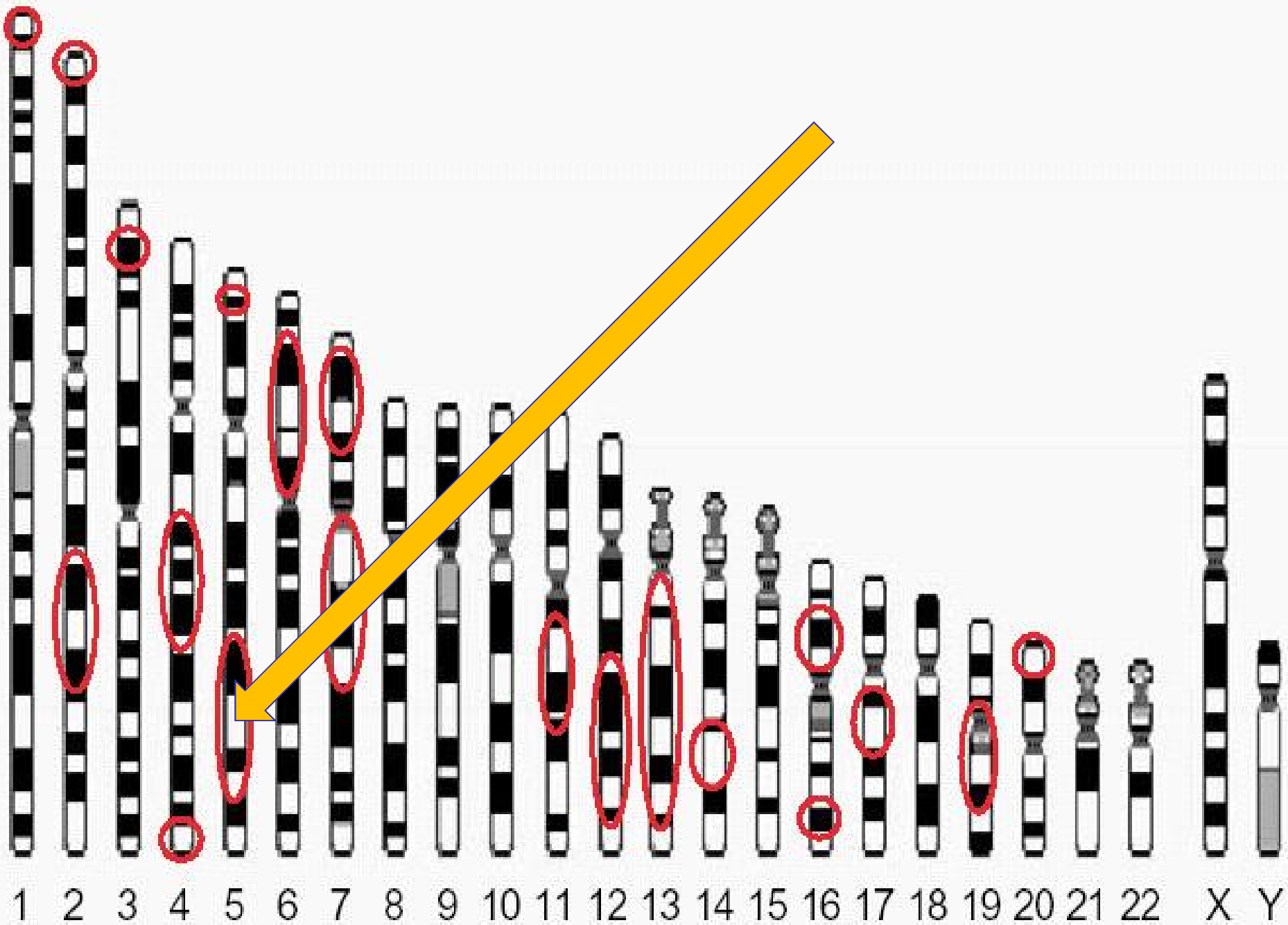
Azonnali immunválasz



Krónikus immunválasz



- 11.750 **ikerpár** vizsgálatokor a szénanáthára való hajlamért 36%-ban genetikai faktorok, 57%-ban a közös környezet volt a felelős, 11%-ban egyéb (2006).
- >600 **asszociációs** vizsgálat: >120 gén, de csak 14 gén >10 független vizsgálatban
- **Pozicionális klónozás**: 7 gén
- Teljes **genom szűrés**: 20 régióval találtak kapcsolatot
- Teljes **genom asszociációs** vizsgálat: ORMDL3
- (asztma), FcεR1A (IgE szint), RAD50 (IgE, asztma, atópiás
- ekcéma), STAT6 (IgE)



IL-13 Arg110Gln polimorfizmus szignifikánsan gyakrabban (P=0,007) fordul elő asztmában (Th2-es betegség), mint egészségeseekben vagy Th1-es betegségekben)

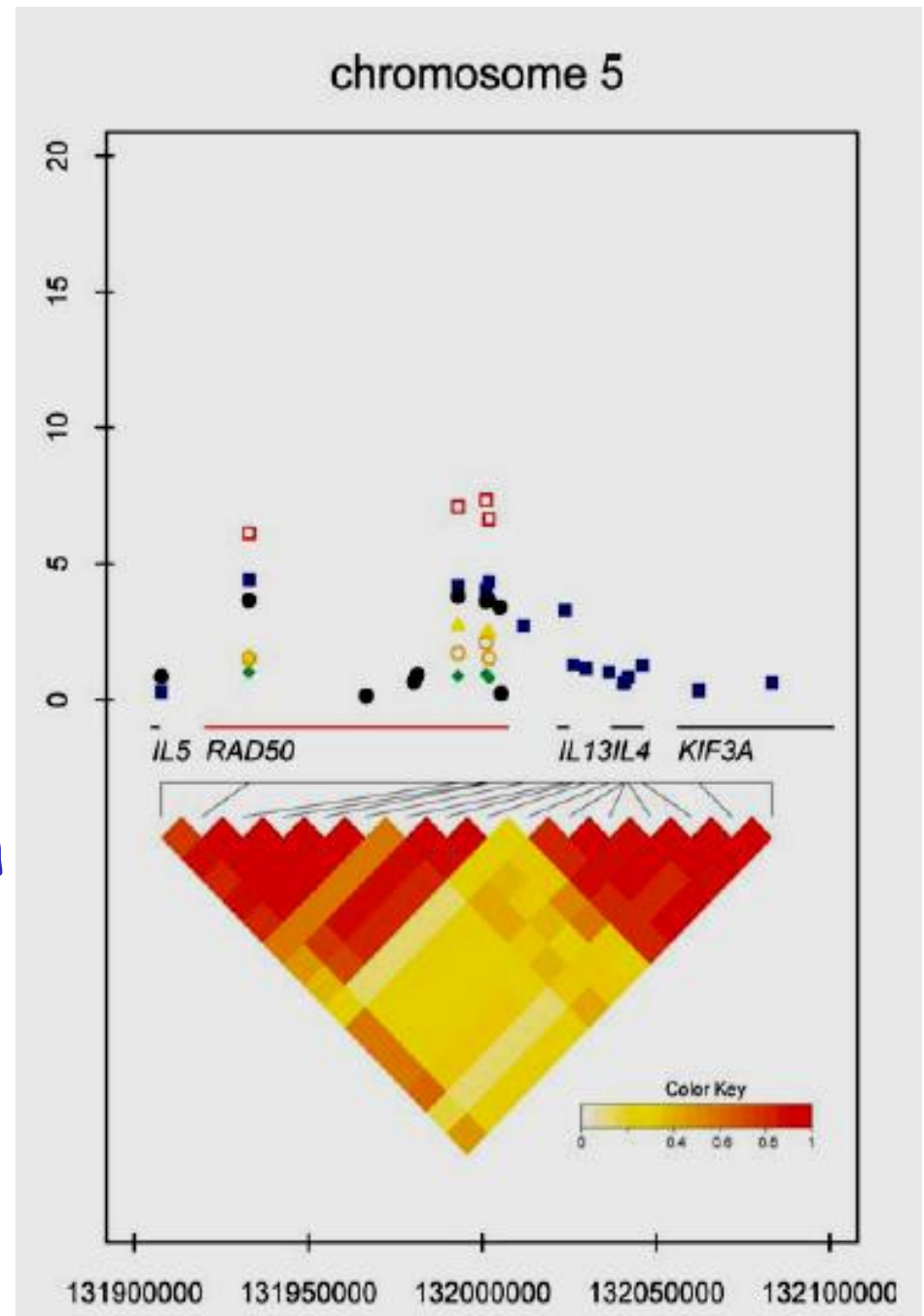
TABLE II. Allelic frequency of Arg110Gln in the different populations

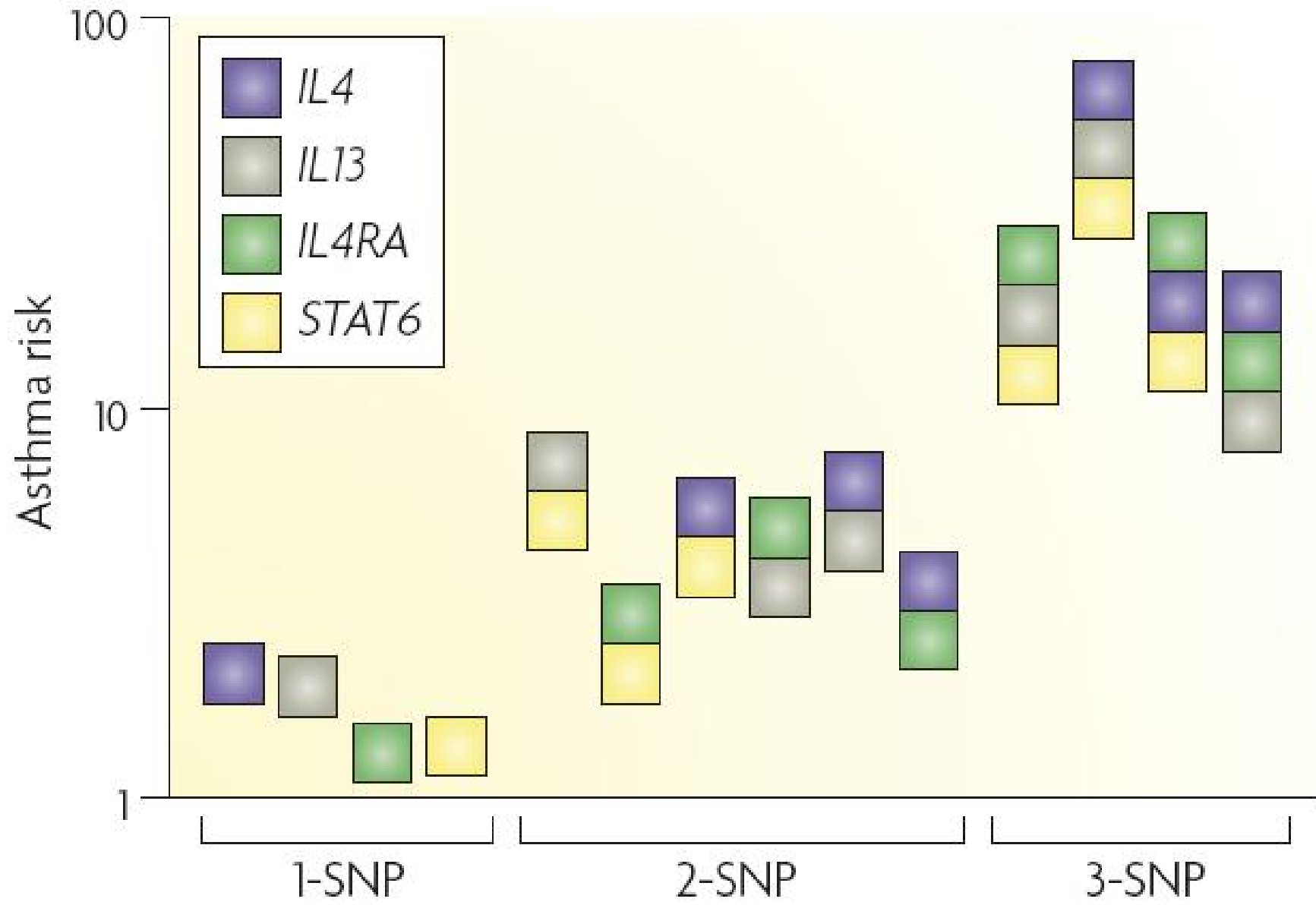
Population	Frequency of 110Gln (%)
Patients with bronchial asthma	26.5
Patients with atopy	22.0
Control subjects	21.0
Patients with JIA	16.5

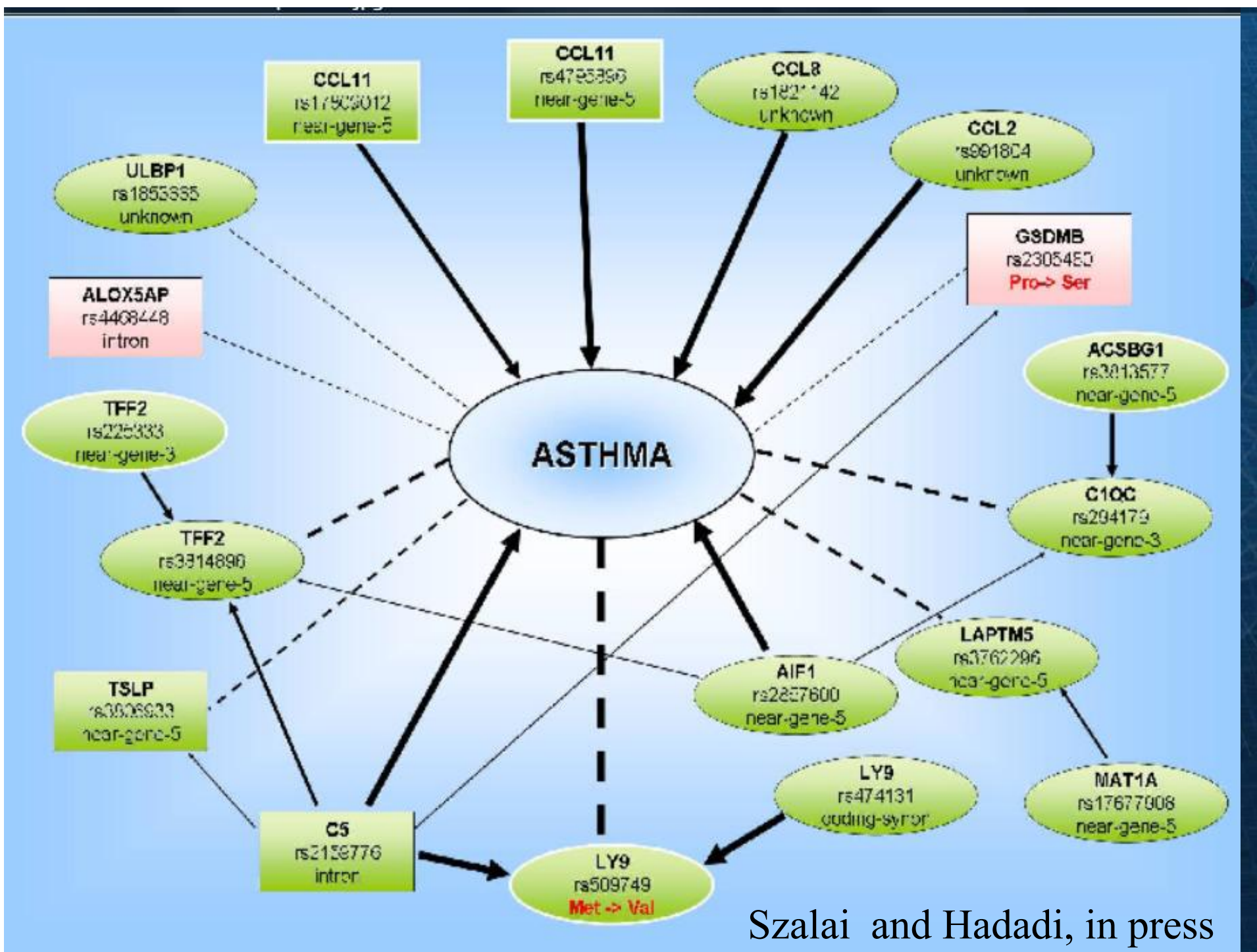
• Arg110Gln: erősebben kötődik receptorához, emelkedett IL-13 és IgE szint, asztma.

SNP a RAD50 (5q31) génben asszociált IgE szinttel, ekcémával és asztmával.

A RAD50 (DNS repair gén) az IL5, IL4 és az IL13 mellette helyezkedik el a citokin génklaszterben, szoros LD (kapcsoltság) van közöttük.







Szalai and Hadadi, in press

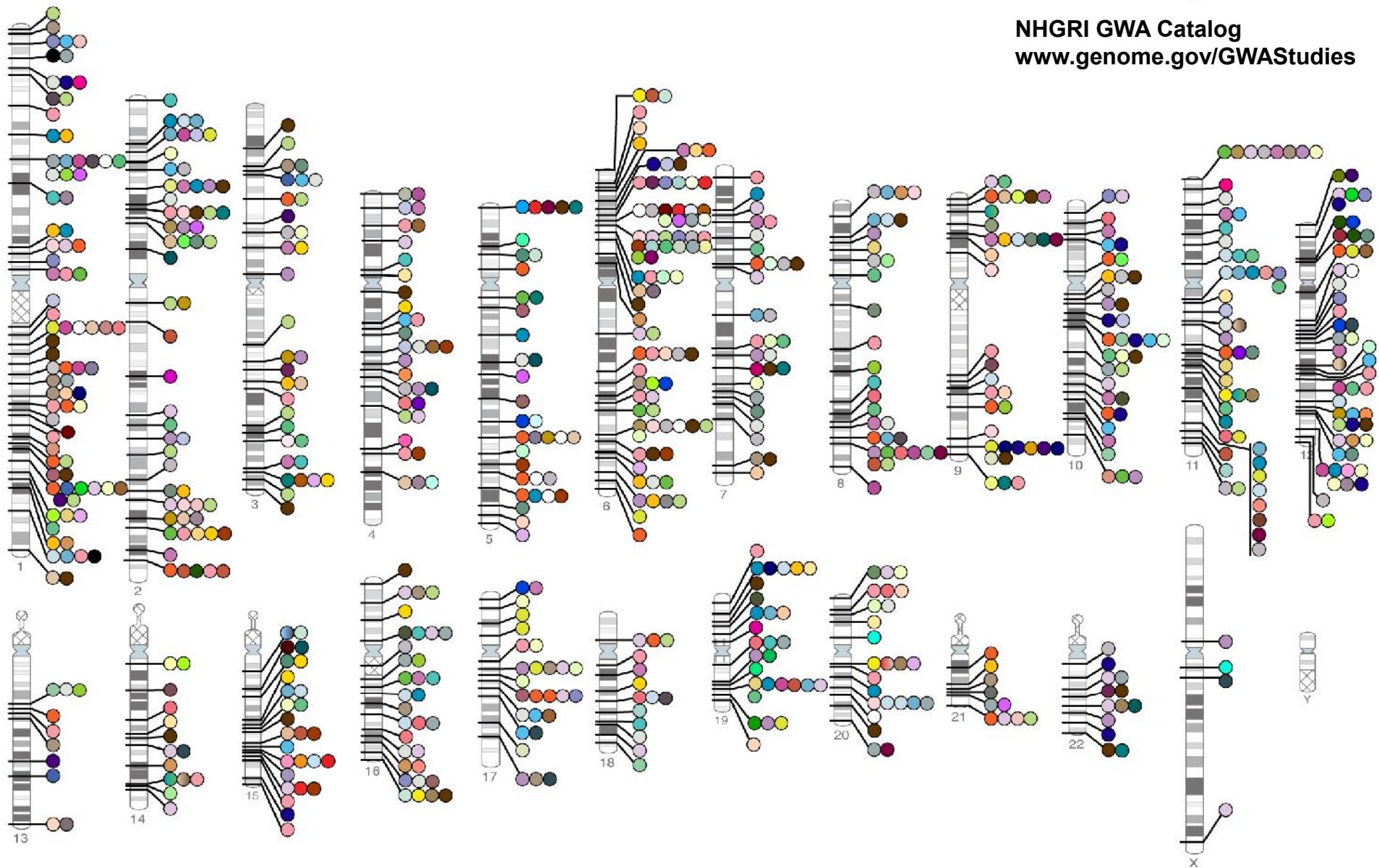


2008-2010



Teljes genom szélességű asszociációs elemzések 2010. december
779 elemzés, $p \leq 5 \times 10^{-8}$ 148 jegyre

NHGRI GWA Catalog
www.genome.gov/GWAStudies



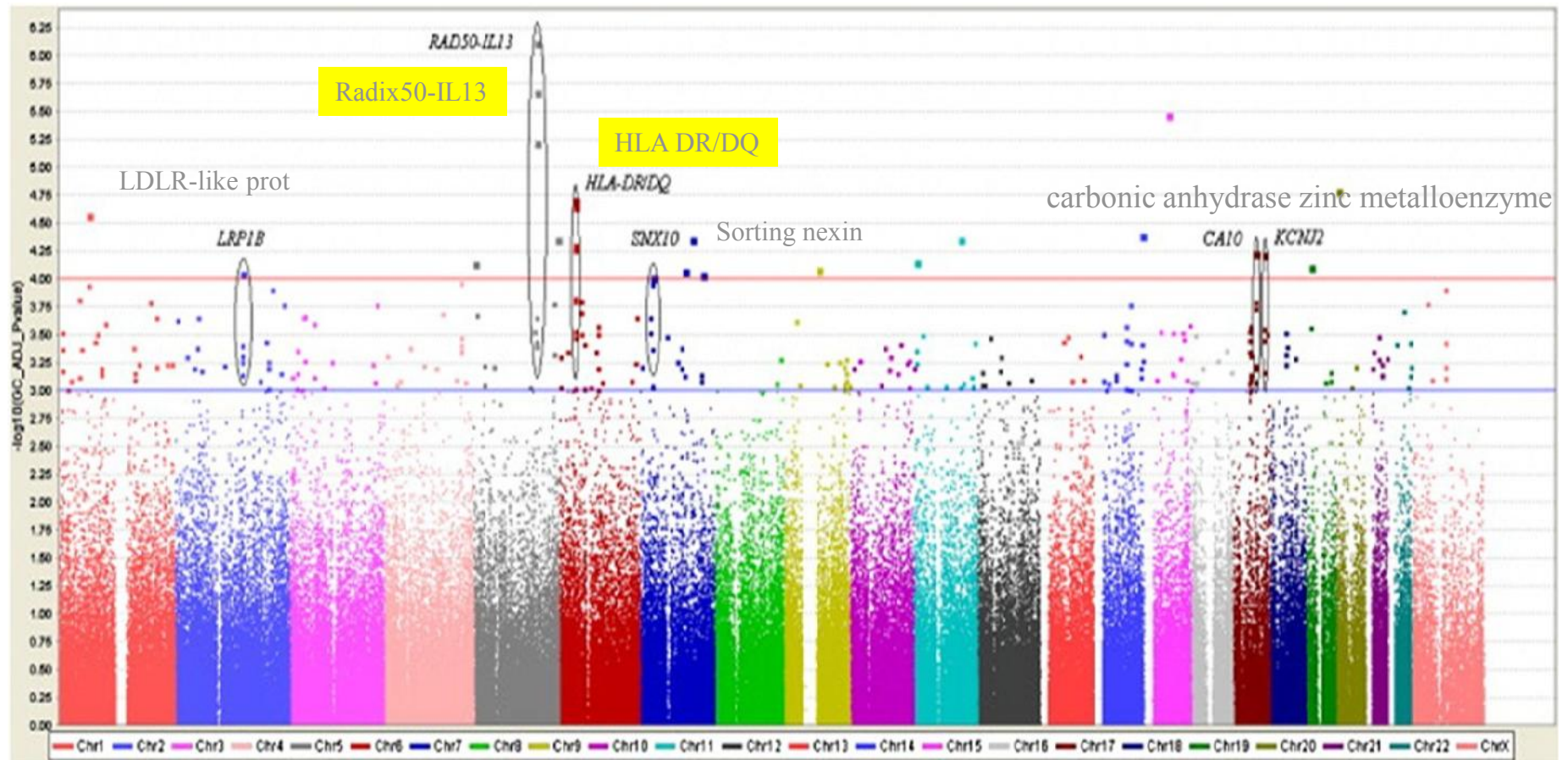
- Acute lymphoblastic leukemia
- Adhesion molecules
- Adiponectin levels
- Age-related macular degeneration
- AIDS progression
- Alcohol dependence
- Alzheimer disease
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Angiotensin-converting enzyme activity
- Ankylosing spondylitis
- Arterial stiffness
- Asthma
- Atherosclerosis in HIV
- Atrial fibrillation
- Attention deficit hyperactivity disorder
- Autism
- Basal cell cancer
- Bipolar disorder
- Bilirubin
- Bladder cancer
- Blond or brown hair
- Blood pressure
- Blue or green eyes
- BMI, waist circumference
- Bone density
- Breast cancer
- C-reactive protein
- Cardiac structure/function
- Carnitine levels
- Carotenoid/tocopherol levels
- Celiac disease
- Chronic lymphocytic leukemia
- Cleft lip/palate
- Cognitive function
- Colorectal cancer
- Coronary disease
- Creutzfeldt-Jakob disease
- Crohn's disease

- Cutaneous nevi
- Dermatitis
- Drug-induced liver injury
- Eosinophil count
- Eosinophilic esophagitis
- Erythrocyte parameters
- Esophageal cancer
- Essential tremor
- Exfoliation glaucoma
- F cell distribution
- Fibrinogen levels
- Folate pathway vitamins
- Freckles and burning
- Gallstones
- Glioma
- Glycemic traits
- Hair color
- Hair morphology
- HDL cholesterol
- Heart rate
- Height
- Hemostasis parameters
- Hepatitis
- Hirschsprung's disease
- HIV-1 control
- Homocysteine levels
- Idiopathic pulmonary fibrosis
- IgE levels
- Inflammatory bowel disease
- Intracranial aneurysm
- Iris color
- Iron status markers
- Ischemic stroke
- Juvenile idiopathic arthritis
- Kidney stones
- LDL cholesterol
- Leprosy
- Leptin receptor levels

- Liver enzymes
- LP (a) levels
- Lung cancer
- Major mood disorders
- Malaria
- Male pattern baldness
- Matrix metalloproteinase levels
- MCP-1
- Melanoma
- Menarche & menopause
- Multiple sclerosis
- Myeloproliferative neoplasms
- Narcolepsy
- Nasopharyngeal cancer
- Neuroblastoma
- Nicotine dependence
- Obesity
- Open personality
- Osteoarthritis
- Osteoporosis
- Otosclerosis
- Other metabolic traits
- Ovarian cancer
- Pain
- Pancreatic cancer
- Panic disorder
- Parkinson's disease
- Periodontitis
- Peripheral arterial disease
- Phosphatidylcholine levels
- Platelet count
- Primary biliary cirrhosis
- PR interval
- Prostate cancer
- Protein levels
- Psoriasis
- Pulmonary funct. COPD
- QRS interval

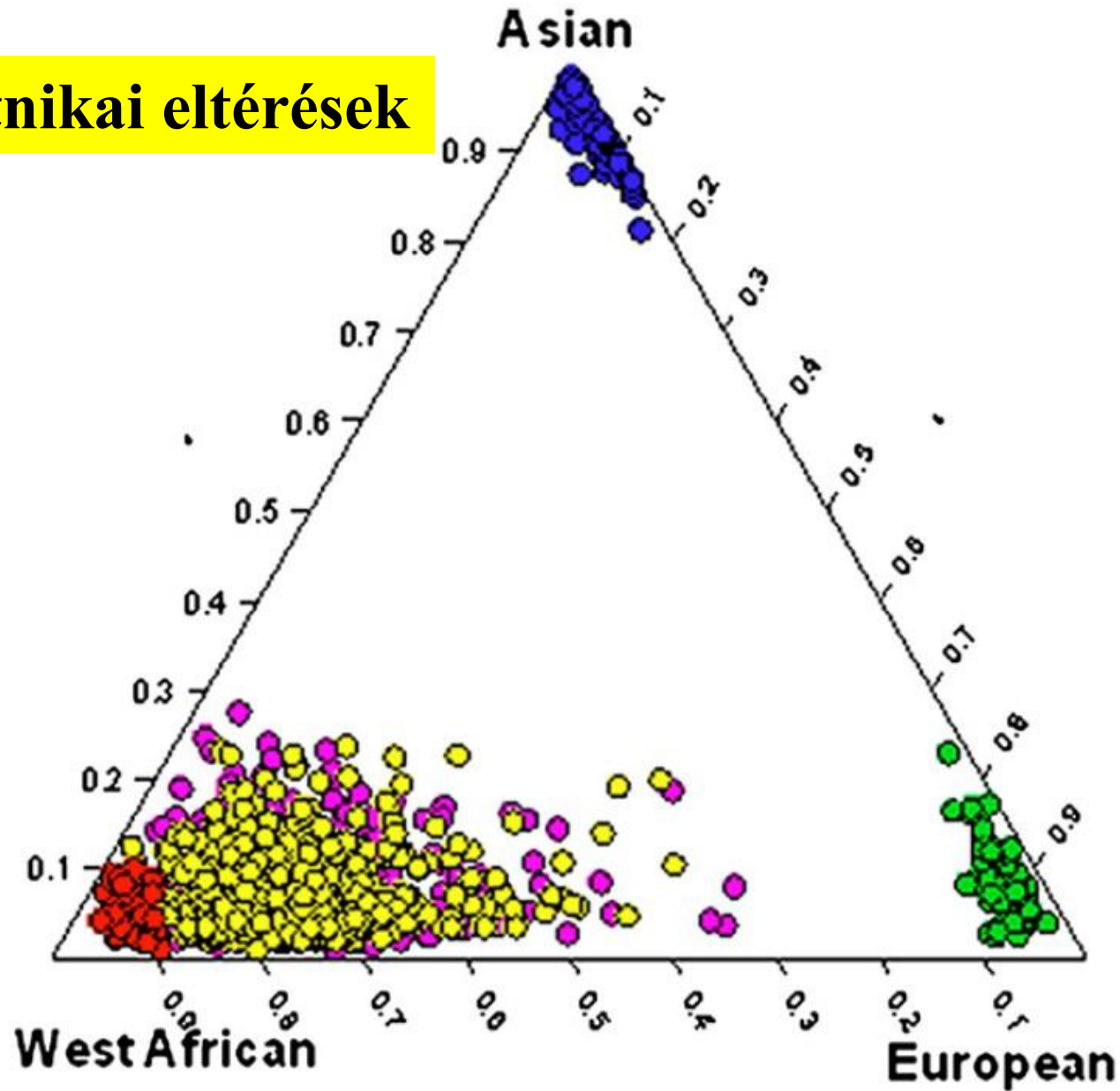
- QT interval
- Quantitative traits
- Recombination rate
- Red vs. non-red hair
- Renal function
- Response to antipsychotic therapy
- Response to hepatitis C treatment
- Response to statin therapy
- Restless legs syndrome
- Rheumatoid arthritis
- Schizophrenia
- Serum metabolites
- Skin pigmentation
- Speech perception
- Sphingolipid levels
- Statin-induced myopathy
- Stroke
- Systemic lupus erythematosus
- Telomere length
- Testicular germ cell tumor
- Thyroid cancer
- Tooth development
- Total cholesterol
- Triglycerides
- Type 1 diabetes
- Type 2 diabetes
- Ulcerative colitis
- Urate
- Venous thromboembolism
- Vitamin B12 levels
- Warfarin dose
- Weight
- White cell count
- YKL-40 levels

Az asthma hajlam a teljes genom szintjén GWAS

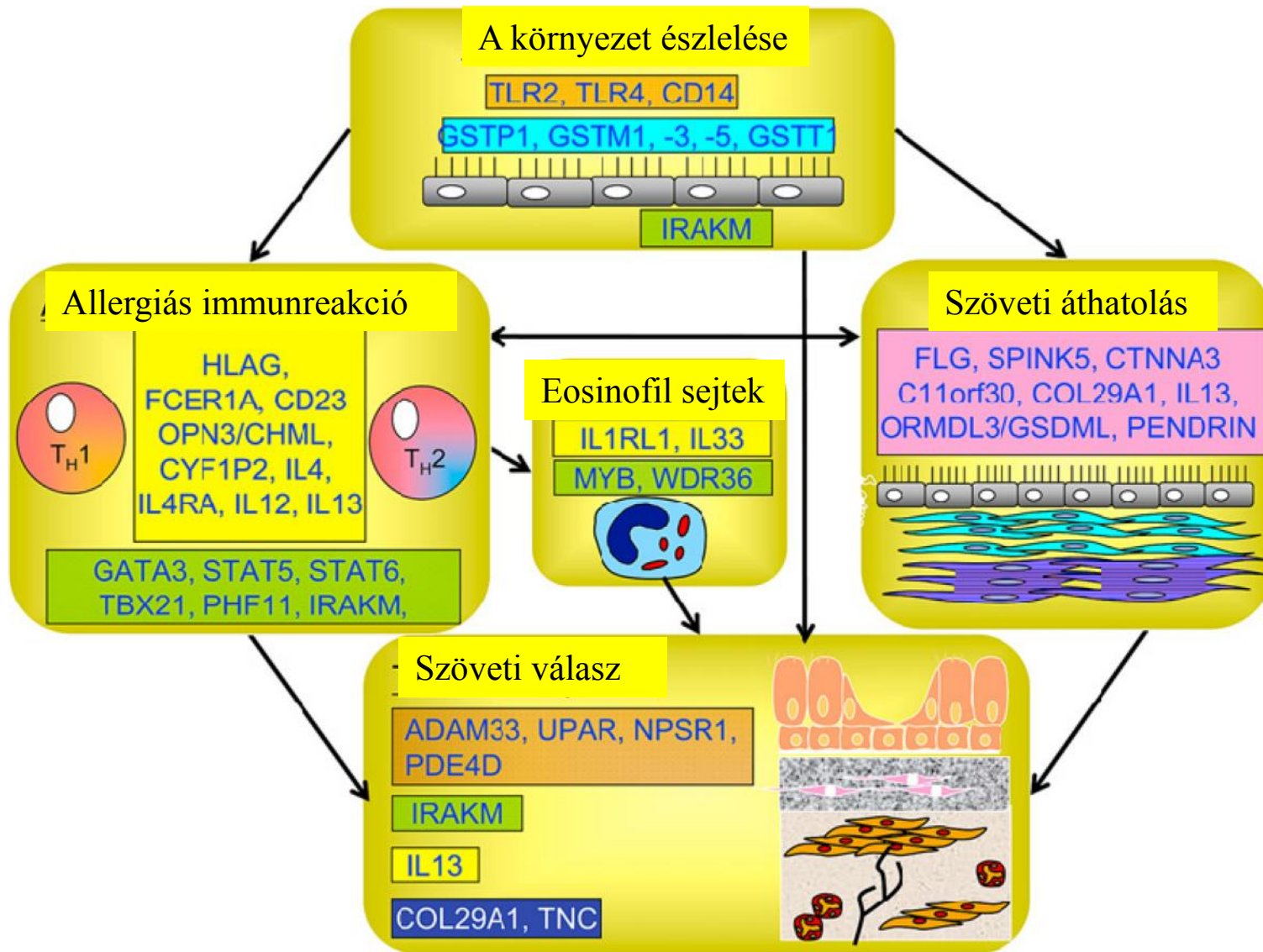


DA Meyers The Journal of Allergy and Clinical Immunology
126: 439-446, September 2010

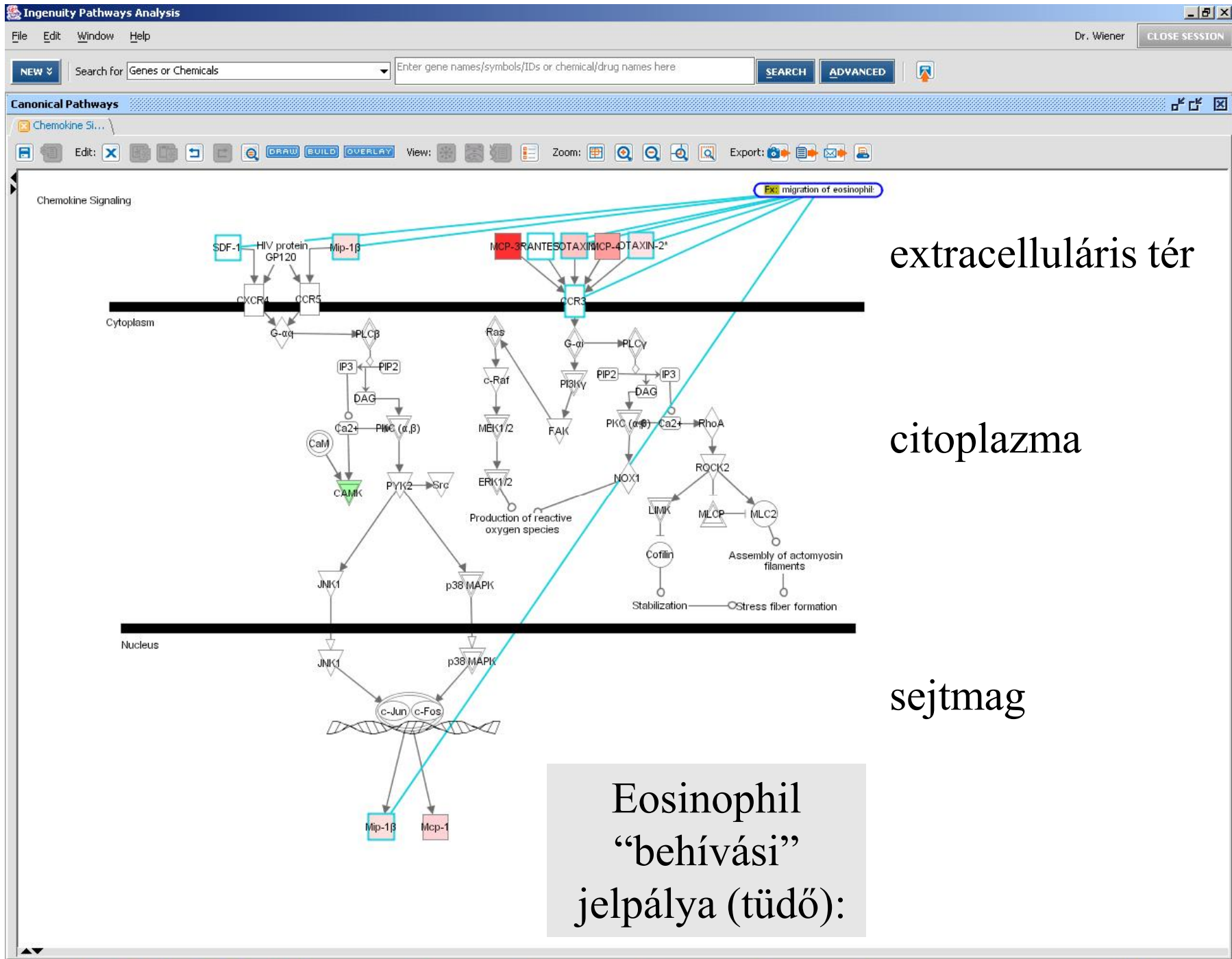
Jelentős etnikai eltérések



DA Meyers The Journal of Allergy and Clinical Immunology
126: 439-446, September 2010



Genetics of allergic disease,
 John W. Holloway, Ian A. Yang and Stephen T. Holgate
 2010 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
 doi:10.1016/j.jaci.2009.10.071



extracelluláris tér

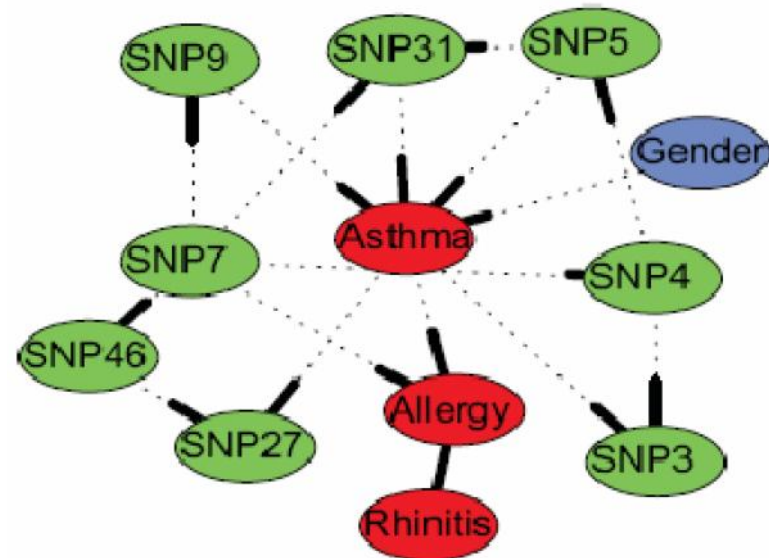
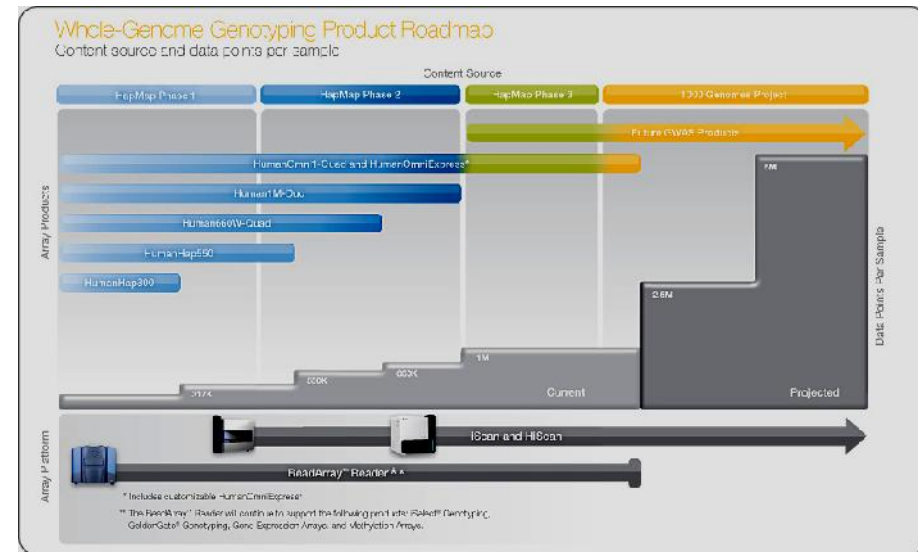
citoplazma

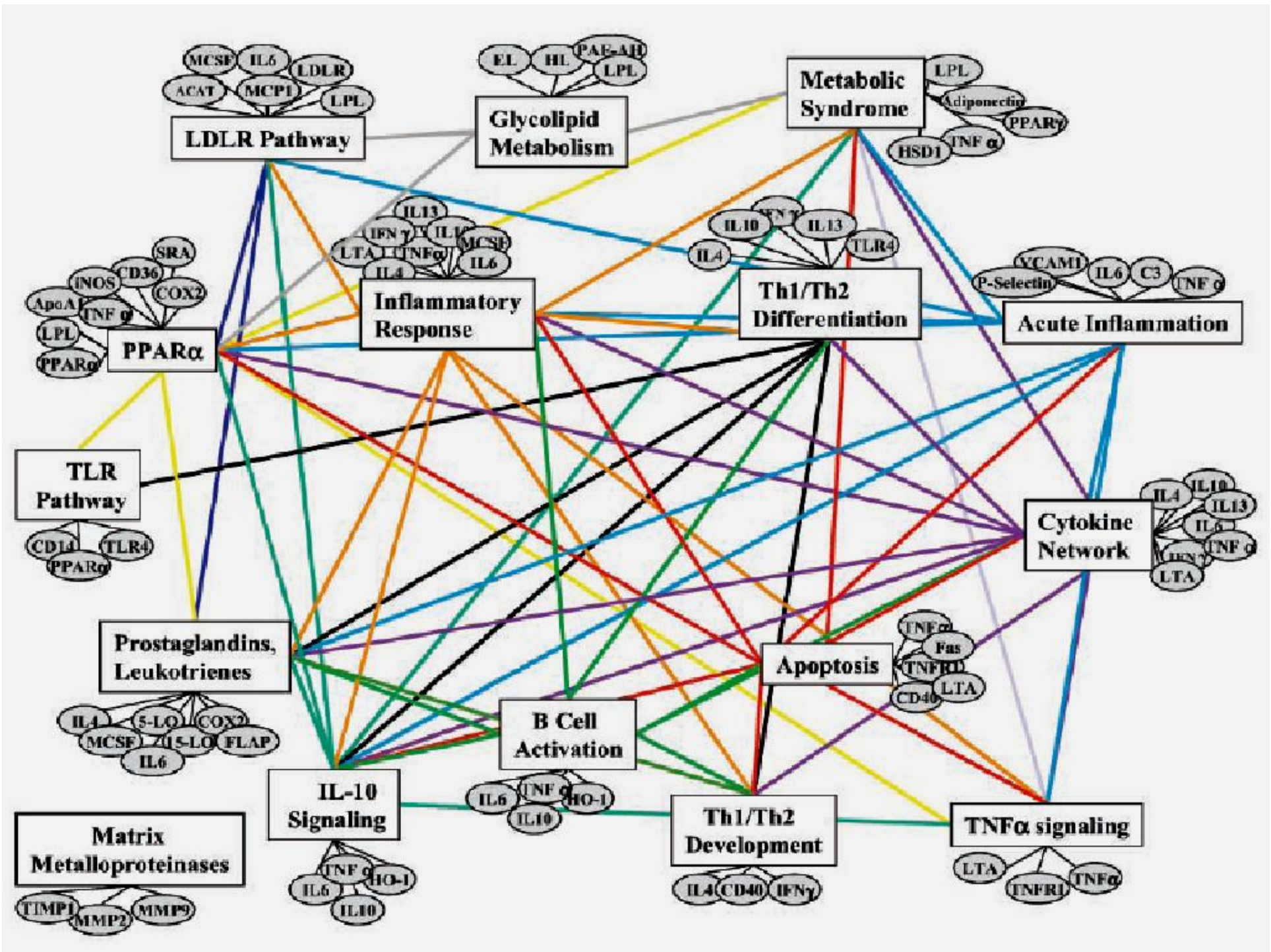
sejtmag

Eosinophil
 “behívási”
 jelpálya (tüdő):

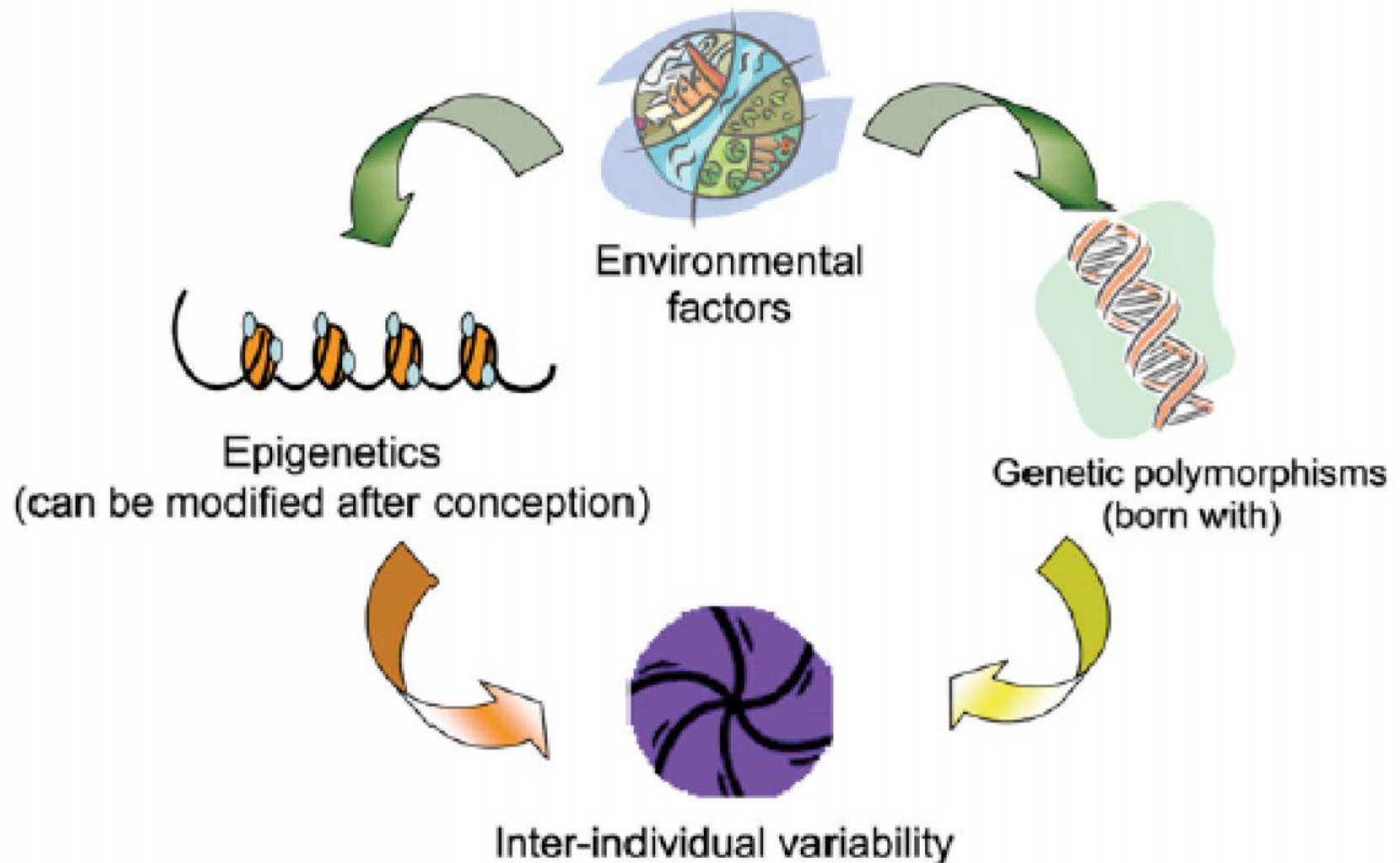
Megoldáshoz közelítő utak

- 1.000 genom projekttel, olcsóbb szekvenálással a ritka variánsok feltárása, és beépítése a chipekbe
- Új statisztikai módszerek kifejlesztése: pl. Bayes háló





Genetika-epigenetika-környezet

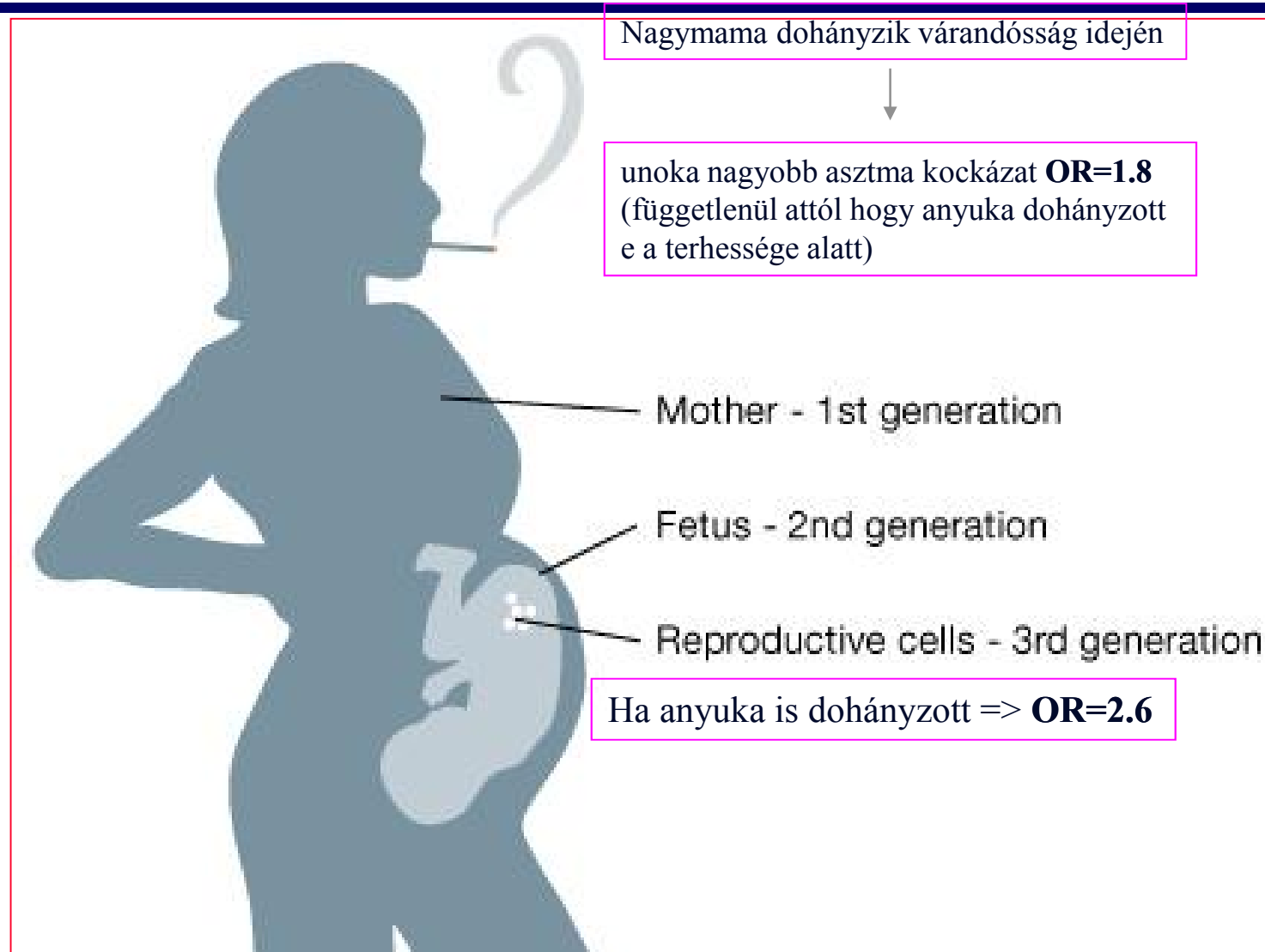


Epigenetika/epigenom

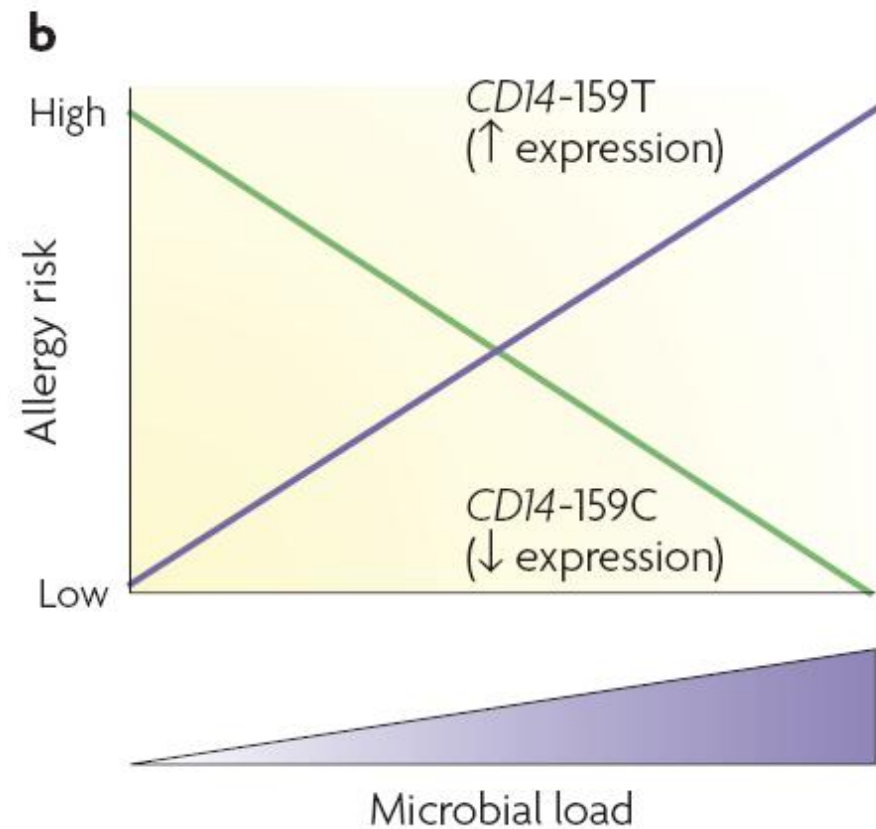
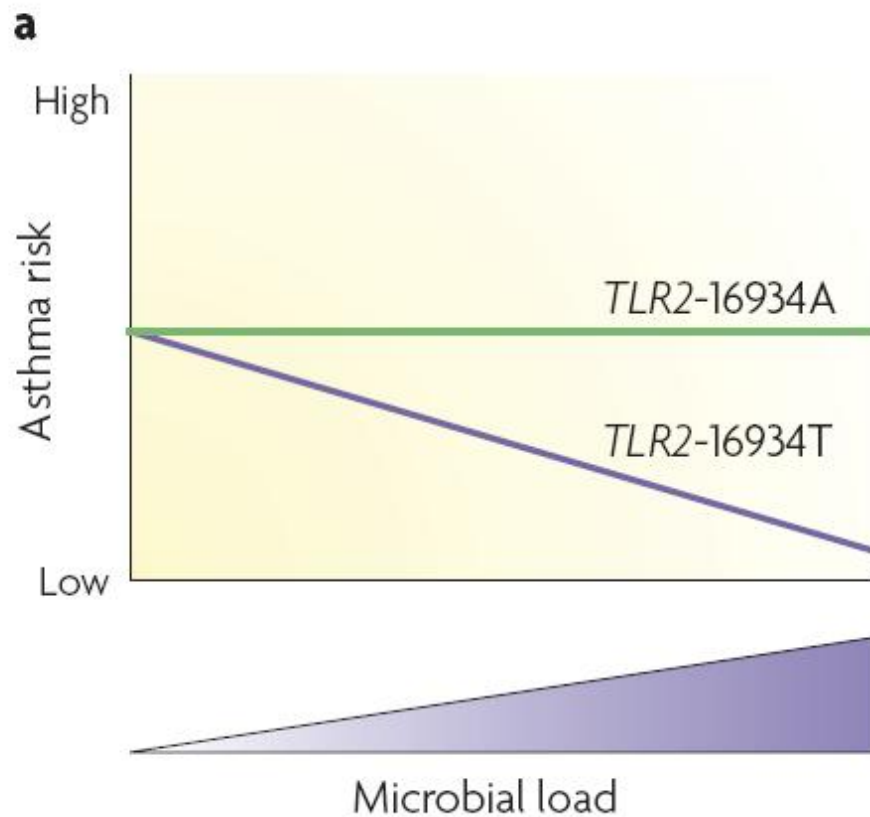
- A nukleotidszekvenciától független kovalens DNS modifikáció
- Pl. DNS (C) metiláció, hiszton acetiláció
- Reverzibilis (pl. demetiláció)
- Környezeti hatásokra alakul ki
 - Táplálkozás
 - Toxin, gyógyszer
 - Fertőzés (PAMP, DAMP)
 - Fény (pl. polarizált)
 - Stress

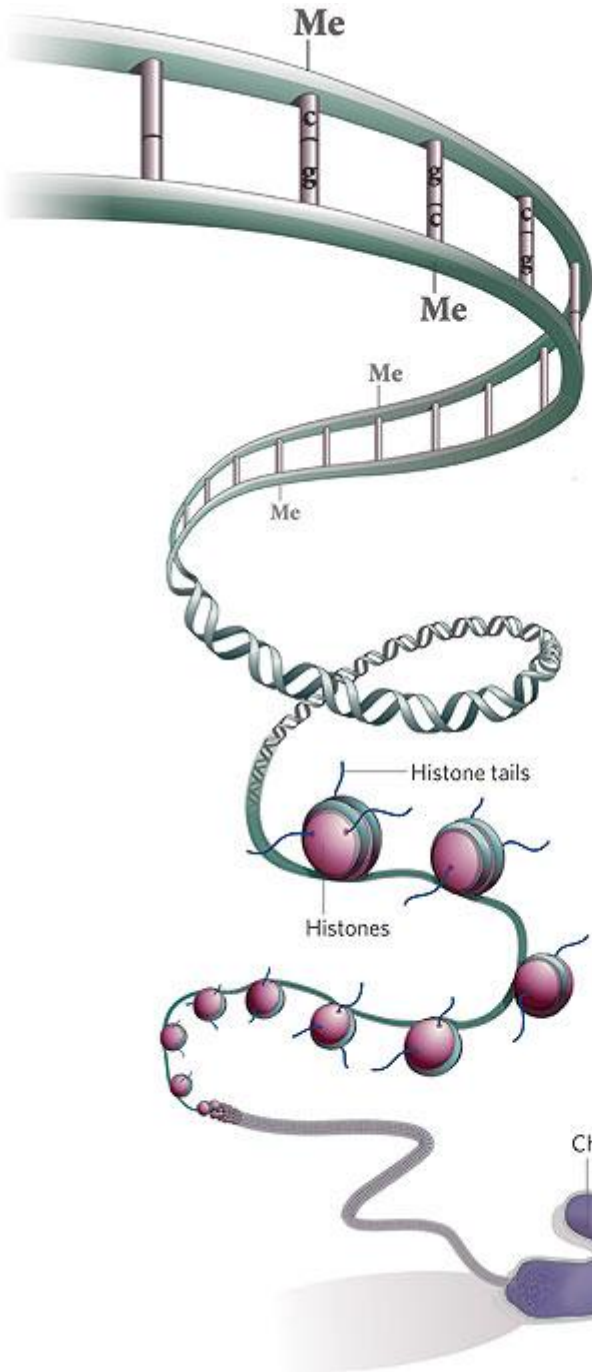
TÖBBGENERÁCIÓS HATÁS

A dohányzás hatására kialakuló megnövekedett asztma-kockázat a második generációban is jelen van.



Az eltérő genetikai háttér következményei csak környezeti hatásra (pl. fertőzés) manifesztálódnak





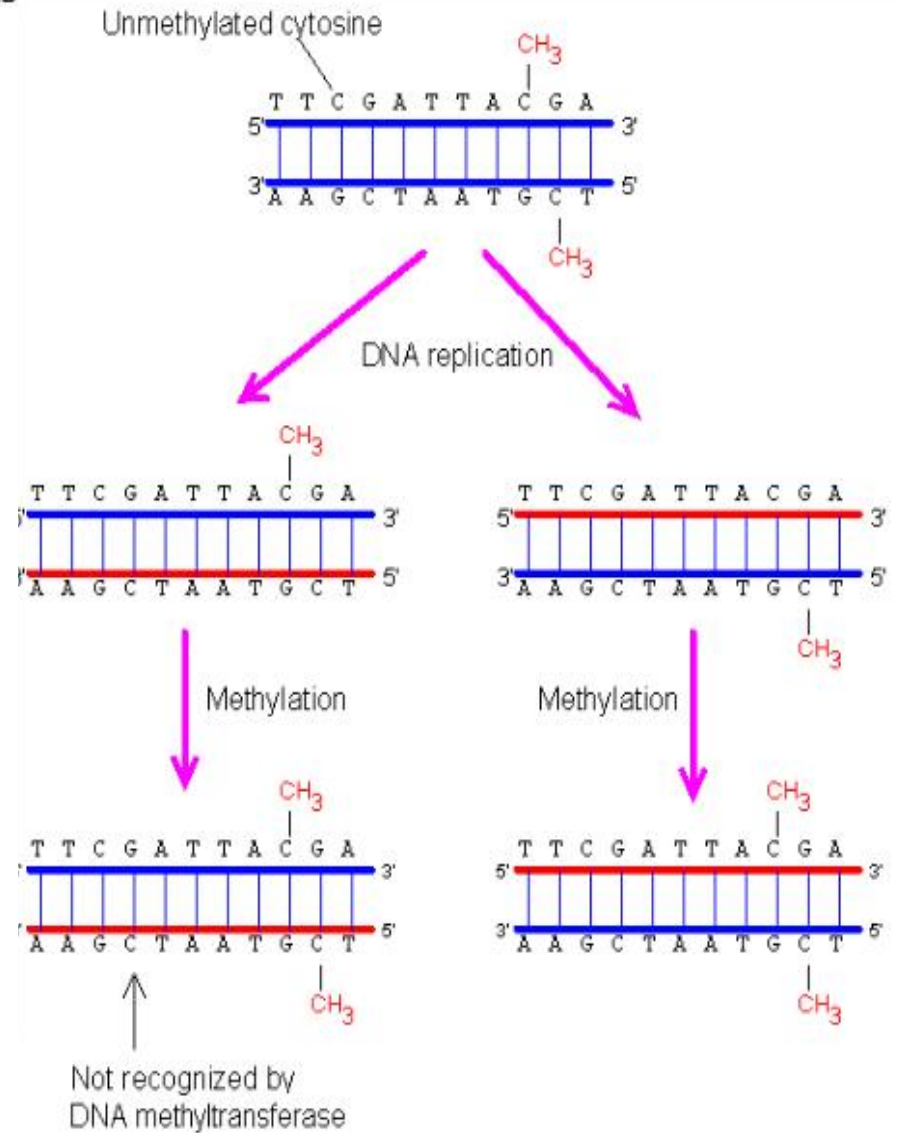
The two main components of the epigenetic code

DNA methylation

Methyl marks added to certain DNA bases repress gene activity.

Histone modification

A combination of different molecules can attach to the 'tails' of proteins called histones. These alter the activity of the DNA wrapped around them.



HISZTON MÓDOSULÁSOK

H1.4



H2A



H2B



H3.1



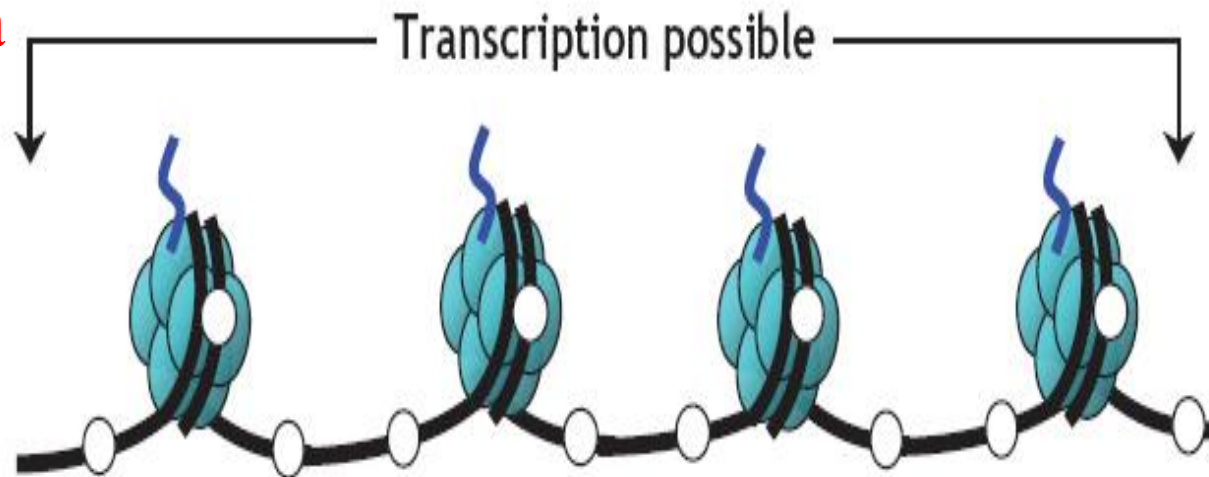
H4



Gének bekapcsolva

Gene “switched on”

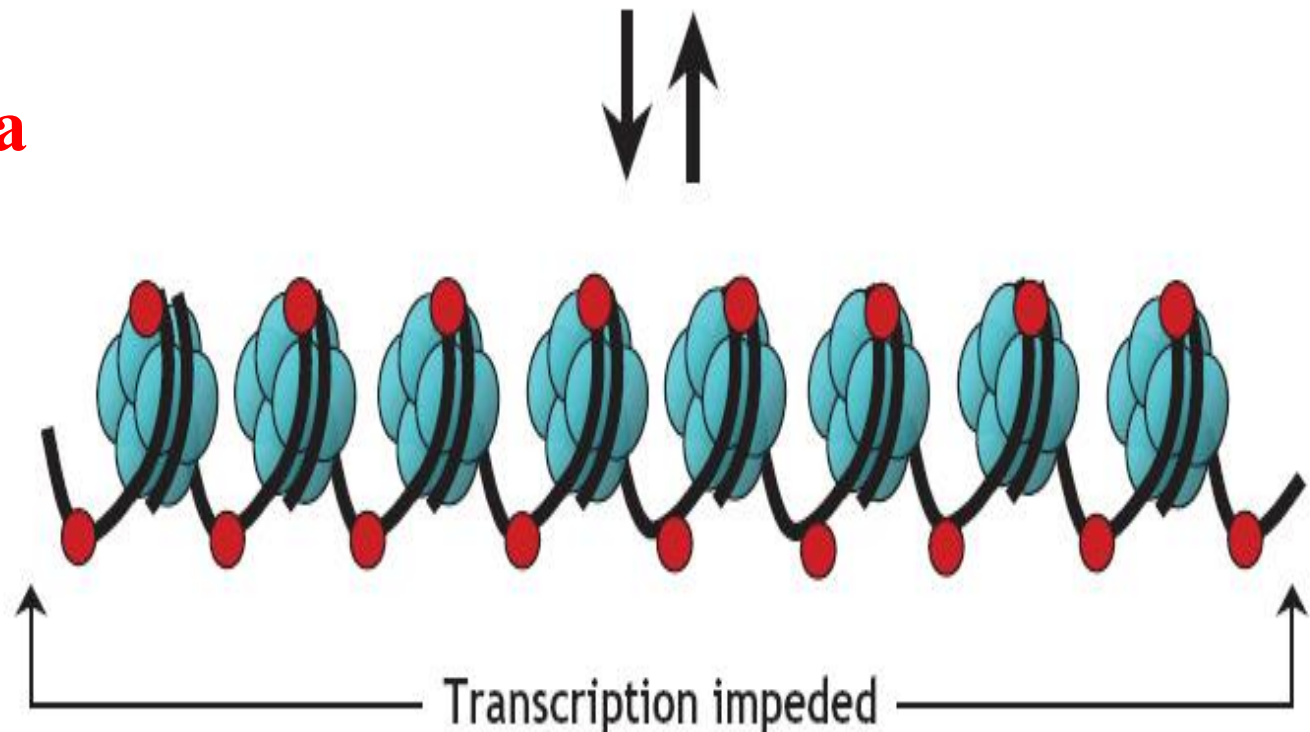
- Active (open) chromatin
- Unmethylated cytosines (white circles)
- Acetylated histones



Gének kikapcsolva

Gene “switched off”

- Silent (condensed) chromatin
- Methylated cytosines (red circles)
- Deacetylated histones



A microRNS-ek gének százait szabályozzák poszt-transzkripció szinten

nucleus

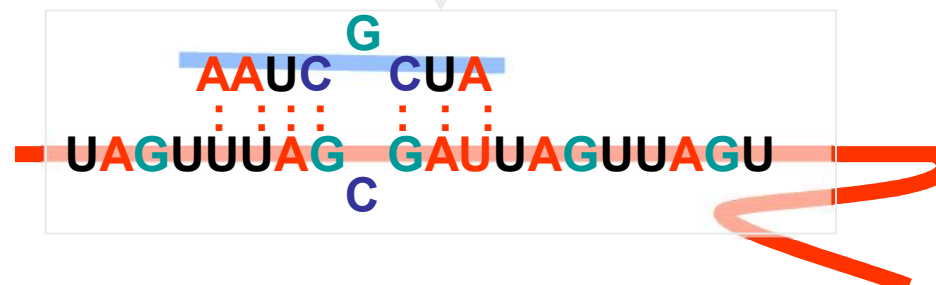
cytoplasm

protein-coding genes

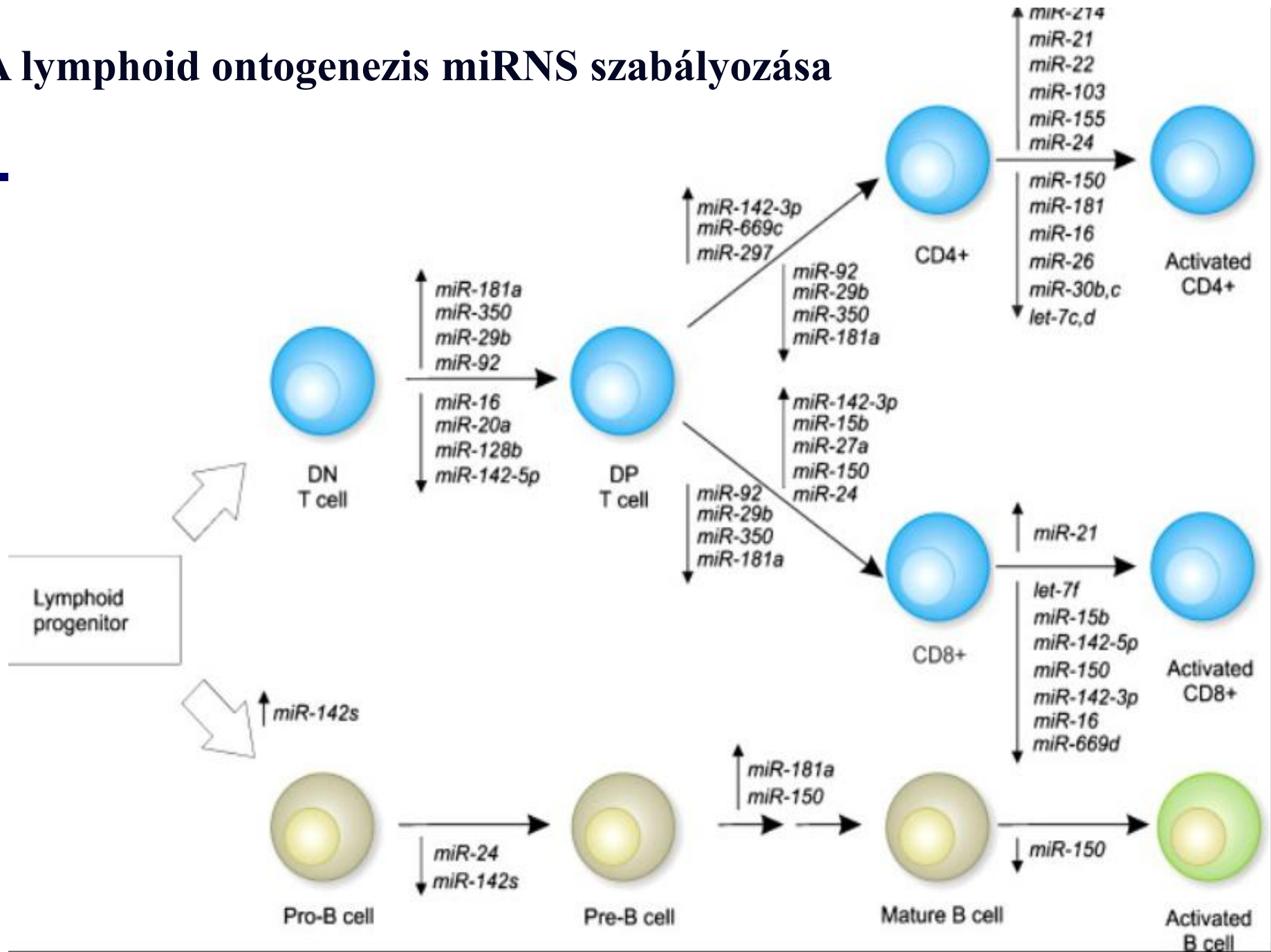
microRNA

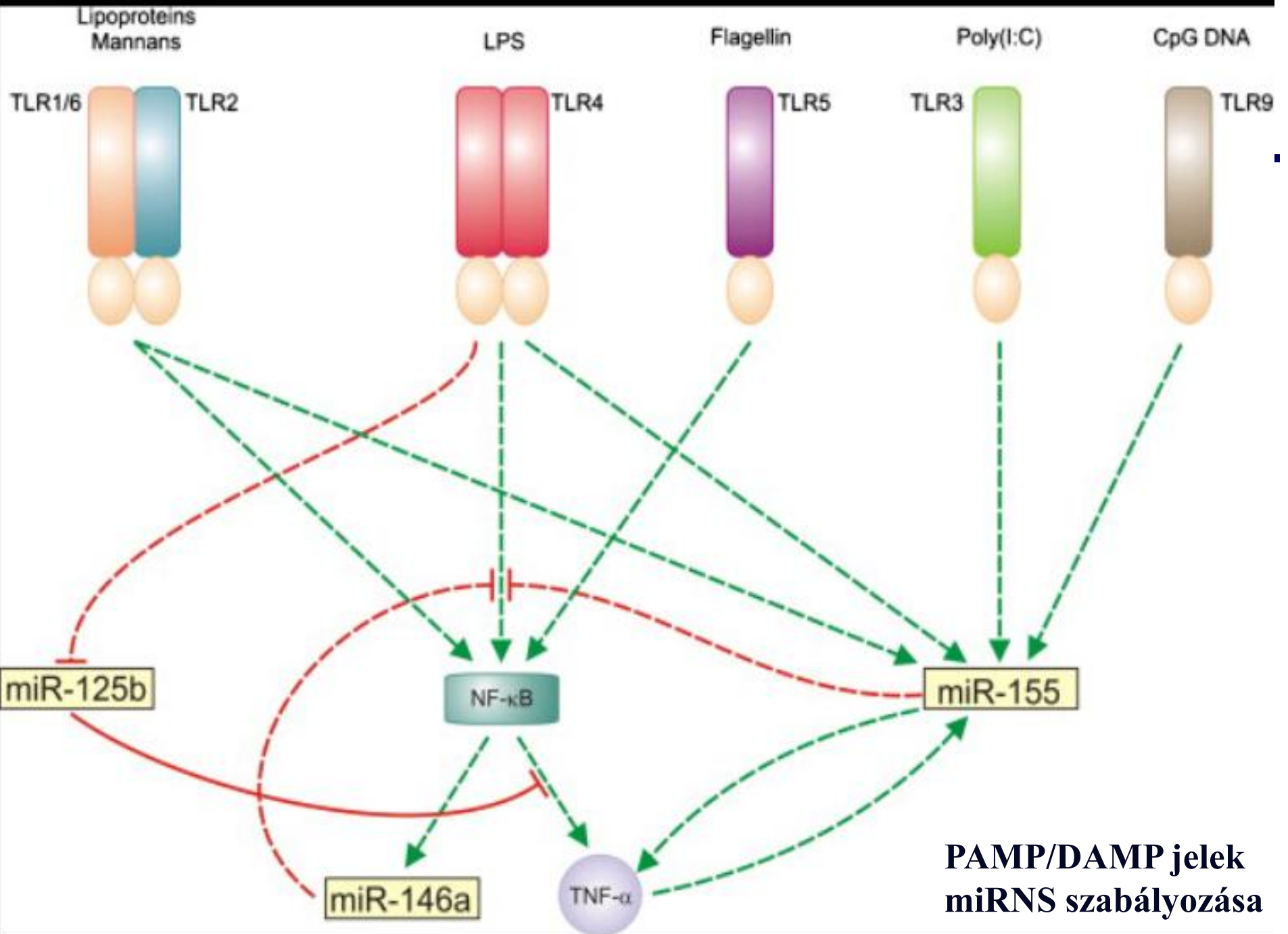
mRNA

protein



A lymphoid ontogenezis miRNS szabályozása





**PAMP/DAMP jelek
miRNS szabályozása**

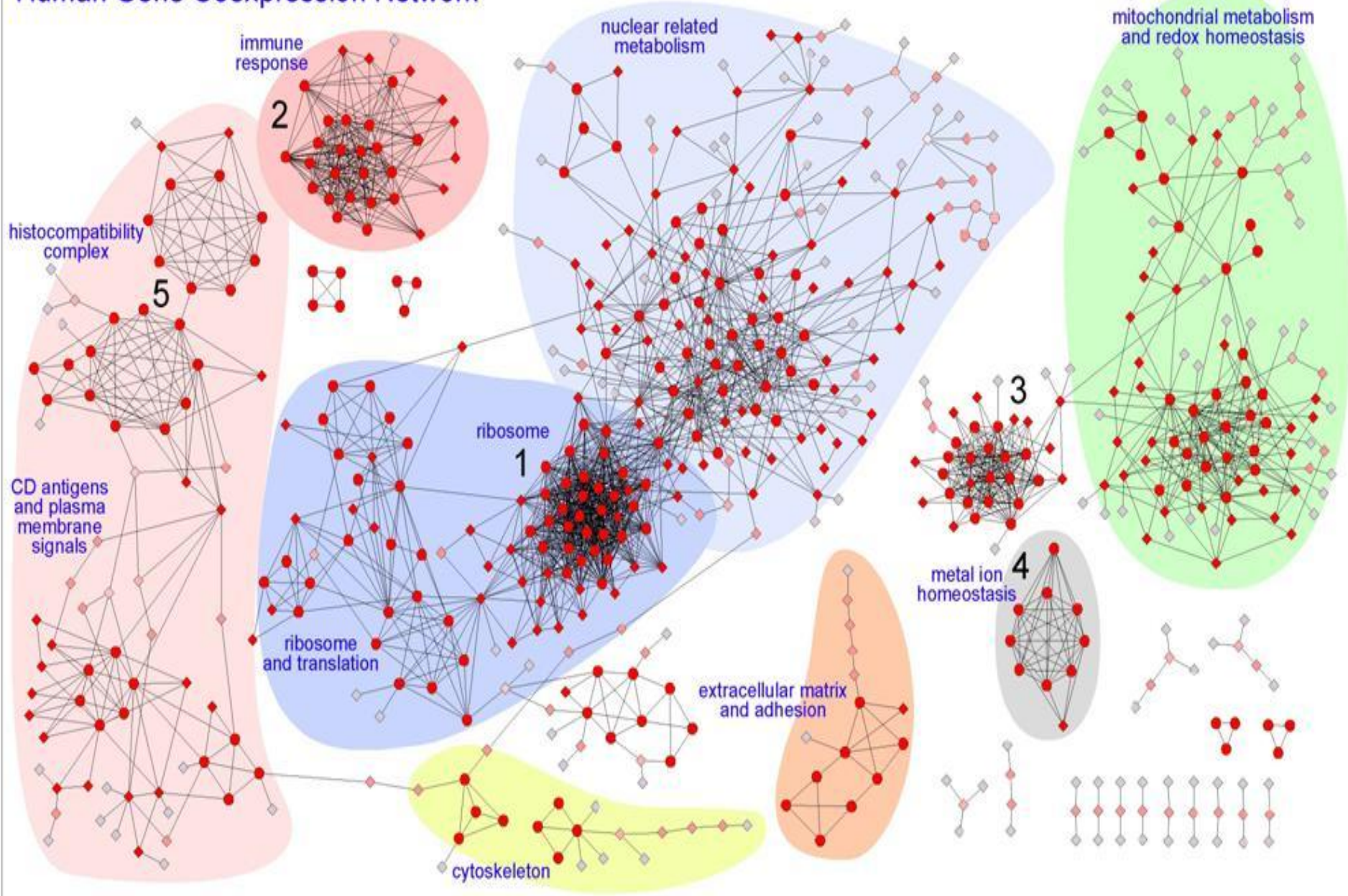
Gén-környezet interakciós vizsgálatok

- Összefüggés van a TNF α promóter régiójának -308A polimorfizmusa (genetika), a *C. pneumoniae* fertőzés (epigenetika) és az asthma kialakulása (betegség) között.
- A *Chlamydomphila p.* IgG pozitivitás a TNF α -308A ritka allél változat hordozóiban asszociál az asthmára való
- fokozott hajlammal

Immungenetika/genomika/epigenetika az asthma kutatásban

- ismert jelentőségű gének polimorfizmusa
- több gén haplotípusának kombinációja
- jelentős etnikai eltérések az érintett génekben és variációikban
- teljes genom szűrések (GWAS)
- epigenetikai hatások feltárása
- genetikai/epigenetikai hálózatok

Human Gene Coexpression Network





*"Yes, Daddy, I agree I am lazy, stupid,
and irresponsible. I just don't know,
is it the genes, or is it the environment..."*