

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm enzymów metabolizujących ksenobiotyki w autoimmunologicznych chorobach tkanki łącznej

Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes in autoimmune connective tissue diseases

Małgorzata Barańska, Jadwiga Skrętkowicz

Zakład Farmakogenetyki Katedry Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Skrętkowicz

Przeł Dermatol 2011, 98, 512–518

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
biotransformacja, polimorfizm genetyczny, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa.

KEY WORDS:
biotransformation, genetic polymorphisms, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis.

Autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej to zróżnicowana klinicznie grupa przewlekłych, nierzadko poważnych w konsekwencjach chorób, których patogeniza wiąże się z oddziaływaniem szkodliwych czynników środowiskowych, przy osobniczej genetycznej wrażliwości zależnej m.in. od funkcji enzymów detoksykujących. Genetyczne różnice w regulacji, ekspresji i aktywności genów kodujących enzymy I i II fazy metabolizmu mogą być głównym czynnikiem związanym ze wzrostem zachorowalności na choroby autoimmunologiczne. W pracy podsumowano aktualną wiedzę na temat polimorfizmu genów odpowiedzialnych za aktywność enzymów metabolizujących ksenobiotyki i zapadalności na choroby o podłożu autoimmunologicznym.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Małgorzata Barańska
Zakład Farmakogenetyki
Katedra Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź
e-mail: malgorzata.baranska@umed.lodz.pl

Autoimmune connective tissue diseases are a clinically diverse group of chronic diseases, often serious in their consequences. Their pathogenesis is connected with the influence of environmental factors depending on individual genetic predisposition, among others, on detoxification enzymes. Genetic differences in the regulation, expression and activity of genes encoding phase I and phase II drug-metabolizing enzymes can be crucial factors in defining autoimmune disease susceptibility. In this review, current knowledge about polymorphism in several of these genes is summarized.

WPROWADZENIE

Układowe choroby tkanki łącznej zalicza się do chorób autoimmunologicznych. Jest to bardzo szeroka i zróżnicowana klinicznie grupa przewlekłych, nierzadko poważnych w swych konsekwencjach chorób o nie do końca poznanej etiopatogenezie.

Cechą szczególną chorób autoimmunologicznych jest występowanie w krążeniu autoreaktywnych przeciwciał oraz limfocytów skierowanych przeciwko antygenom gospodarza. Patologiczna odpowiedź układu immunologicznego może doprowadzić do niszczenia własnych tkanek [1, 2]. Wyróżnia się dwa główne typy chorób autoimmunologicznych: wielo-

narządowe (układowe choroby autoimmunologiczne) oraz takie, w których tylko pojedynczy organ lub tkanka są zajęte przez proces autoimmunologiczny (choroby autoimmunologiczne swoiste narządowo). Jednak różnica pomiędzy nimi się zaciera, ponieważ w przebiegu choroby autoimmunologicznej swoistej narządowo często, w sposób pośredni, atakowane są również inne narządy i układy [3, 4].

Aktualny stan wiedzy na temat etiopatogenezy chorób autoimmunologicznych wskazuje na istnienie wielu czynników wpływających na rozwój choroby, sugeruje się m.in. współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych [5].

W patogenezie chorób autoimmunologicznych może brać udział wiele genów, które – warunkując różnorodne zaburzenia funkcjonalne – prowadzą do rozwoju choroby. Wśród czynników genetycznych wpływających na występowanie chorób autoimmunologicznych wymienia się geny odpowiedzialne za kodowanie białek kompleksu układu zgodności tkankowej HLA, białka FoxP3, będącego składową limfocytów niezbędną do prawidłowego ich funkcjonowania oraz genów kodujących m.in.: składowe układu dopełniacza, receptory komórkowe limfocytów, cząsteczki kostymulujące, białka sygnałowe i cytokiny [6–8]. Ostatnie doniesienia wskazują na istnienie szczególnych *loci* genowych odpowiedzialnych za występowanie różnych chorób z autoagresji, co wydają się potwierdzać badania polimorfizmu genu *PTPN 22* (ang. *protein phosphatase non-receptor type 22*), kodującego białko uczestniczące w hamowaniu aktywacji limfocytów T [9, 10]. Do rozwoju chorób z autoagresji w dużej mierze mogą się przyczyniać czynniki środowiska zewnętrznego: promieniowanie UVB, rozpuszczalniki organiczne, składniki dymu tytoniowego, związki krzemu i leki.

Ksenobiotyki (substancje chemiczne niebędące naturalnym składnikiem organizmu), które biorą udział w zapoczątkowaniu procesów patologicznych w chorobach autoimmunologicznych, podlegają w organizmie człowieka procesom metabolicznym. Procesy biotransformacji, jakim ulegają związki egzogenne, przebiegają wielokierunkowo, a ksenobiotyki mogą być przekształcane do aktywnych bądź nieaktywnych metabolitów. Może też dojść do ich przemiany w związki szkodliwe dla organizmu, które staną się potencjalnymi czynnikami chorobotwórczymi [11].

Większość, bo aż 2/3, ksenobiotyków ulega biotransformacji w wątrobie. Mogą być one także metabolizowane w przewodzie pokarmowym, płucach, nerkach, skórze i we krwi.

Przemianę ksenobiotyków można podzielić na dwa etapy: reakcje I fazy, w których poprzez wprowadzenie do związku grupy polarnej powstają formy lepiej rozpuszczalne w wodzie (np. procesy utle-

niania, redukcji, hydrolizy), oraz reakcje II fazy, w których zachodzi m.in. proces metylacji, acetylacji i sprzęgania ksenobiotyków ze związkami endogennymi, w wyniku czego powstają produkty nieczynne biologicznie (sprzęganie z kwasem glukuronowym, siarkowym, glicyną, glutationem). W najnowszych badaniach zwraca się uwagę na proces czynnego transportu przez błonę z udziałem glikoproteiny P, który często jest określany jako III faza biotransformacji [12].

Na procesy biotransformacji wpływa wiele czynników, takich jak: wiek, płeć, stany patologiczne organizmu oraz czynniki środowiskowe i genetyczne, m.in. polimorfizm enzymów metabolizujących. Odkrycie genetycznie uwarunkowanych różnic aktywności enzymów metabolizujących ksenobiotyki umożliwiło wytłumaczenie odmienności osobniczej w odpowiedzi na ten sam lek w danej populacji oraz między różnymi grupami etnicznymi. Dotychczas zidentyfikowano kilkanaście enzymów metabolizujących ksenobiotyki, które wykazują polimorfizm. Do najlepiej poznanych należą polimorfizm utleniania związany z izoenzymami cytochromu P-450 oraz polimorfizm acetylacji odpowiedzialny za reakcję sprzęgania z acetylo-CoA, w której katalizatorem jest *N*-acetylotransferaza. Polimorfizm wykazują ponadto enzymy biorące udział w reakcjach *S*-, *N*- i *O*-metylacji: metylotransferaza tiopuryn (TPMT), metylotransferaza tiolowa (TMT) oraz katecholo-*O*-metylotransferazy (COMT), a także *S*-transferazy glutationu, które uczestniczą w procesie sprzęgania kancerogennych związków epoksydowych ze zredukowanym glutationem (GSTM1 i GSTT1) [13].

Enzymy biorące udział w pierwszej fazie biotransformacji, głównie enzymy cytochromu P-450, wykazują polimorfizm genetyczny spowodowany mutacją w genie odpowiedzialnym za syntezę danego białka enzymatycznego. Rezultatem wystąpienia mutacji jest osobnicza zmienność aktywności metabolicznej izoenzymów, przejawiająca się całkowitym brakiem, redukcją bądź wzrostem aktywności enzymu. Na tej podstawie, w zależności od szybkości metabolizmu, populację ludzką podzielono na różne grupy: osoby nadmiernie szybko metabolizujące (ang. *ultrarapid metabolizers* – UM), szybko metabolizujące (ang. *extensive metabolizers* – EM) oraz osoby, u których metabolizm jest wolniejszy (ang. *poor metabolizers* – PM). Genotyp PM odpowiada homozygotycznemu genotypowi dwóch recesywnych genów odpowiedzialnych za cechę upośledzonego metabolizmu, natomiast osoby szybko metabolizujące ksenobiotyki mogą być homozygotami noszącymi dwa geny warunkujące fenotyp szybkiej oksydacji lub heterozygotami mającymi jeden gen odpowiadający za wolną, a drugi za szybką oksydację. Ultraszybcy

metabolizerzy mają w tym samym *loci* dodatkowo zwielokrotnioną liczbę aktywnych genów [14, 15].

Polimorfizm genów kodujących enzym NAT2 wpływa na osobnicze różnice w szybkości acetylacji amin aromatycznych, hydrazyn, sulfonamidów i amin alifatycznych. Różnice w szybkości acetylacji dzielą populację na szybkich, pośrednich i wolnych acetylatorów. Stwierdzono, że u osób, u których proces acetylacji zachodzi szybko, występuje co najmniej jeden allel dominujący genu *NAT2*. Szybkimi acetylatorami są więc zarówno homozygoty, jak i heterozygoty wspólnego, aktywnego allela. Osoby, u których proces acetylacji zachodzi wolno, są homozygotami recesywnymi, czyli homozygotami dla dwóch zmutowanych wariantów alleli. Za wytwarzanie form polimorficznych *NAT2* odpowiada wiele mutacji punktowych typu substytucji [16, 17]. Regularnie uaktualniania lista poznanych dotychczas alleli genu *NAT2* znajduje się na stronie: http://louisville.edu/medschool/pharmacology/consensus-human-arylamine-n-acetyltransferase-gene-nomenclature/nat_pdf_files/Human_NAT2_alleles.pdf [18].

S-transferaza glutationowa (*GST*) katalizuje reakcję sprzęgania elektrofilowych substratów ze zredukowanym glutationem (reakcja II fazy). Osobnicy homozygotyczni z allelami *GSTM1*0*, stanowiący 40–50% populacji kaukaskiej, nie wykazują jakiegokolwiek ekspresji enzymu, podobnie jak osoby homozygotyczne w odniesieniu do allela *GSTT1*0*, stanowią-

ce 18% rasy kaukaskiej. Osoby niemające alleli w obu *loci* *GST* (delecja genów) są szczególnie narażone na uszkodzenia DNA indukowane chemicznie [13].

Powszechnie przyjmuje się, że genetycznie uwarunkowany polimorfizm procesów biotransformacji ksenobiotyków odgrywa szczególną rolę w rozwoju tych stanów chorobowych, w których pewne związki chemiczne i skażenie środowiska są istotnymi czynnikami etiologicznymi.

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się wytwarzaniem przeciwciał skierowanych przeciwko komponentom własnych jąder komórkowych. W jego przebiegu tworzą się kompleksy immunologiczne w krążeniu, które odkładają się w narządach wewnętrznych i skórze [19, 20].

Ze względu na różnorodność objawów klinicznych i trudności diagnostyczne w 1982 roku Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. *American Rheumatism Association* – ARA, obecnie *American College of Rheumatology* – ACR) ustaliło kryteria rozpoznawania SLE. Wersję zmodyfikowaną w 1997 roku przedstawiono w tabeli I.

Stwierdzenie u chorego co najmniej 4 spośród 11 kryteriów upoważnia do rozpoznania SLE, przy czym nie można rozpoznać choroby, jeśli chory nie

Tabela I. Zmodyfikowane kryteria diagnostyczne tocznia rumieniowatego układowego ARA według Hochberga (za [21])

Table I. Modified ARA criteria for diagnosis of SLE (according to [21])

Lp.	Kryteria diagnostyczne	Charakterystyka objawów
1.	rumień twarzy	zlokalizowany na grzbiecie nosa i policzkach, w kształcie motyla
2.	zmiany rumieniowo-bliznowaciejące	ogniska rumieniowo-naciekowe ze złuszczeniem i rogowaceniem przymieszkowym, w ogniskach trwających dłużej – zanik bliznowaty
3.	nadwrażliwość na światło	rumień w wyniku nadmiernej reakcji na światło słoneczne
4.	owrzodzenia jamy ustnej	nadżerki błon śluzowych jamy ustnej i nosowo-gardłowej, zazwyczaj niebolesne
5.	zapalenie stawów	zapalenie dwóch lub więcej stawów obwodowych objawiające się obrzękiem, bez zniekształceń
6.	zapalenie błon surowiczych	zapalenie opłucnej lub osierdzia, zazwyczaj wysiękowe
7.	zaburzenia nerkowe	białkomocz stały (> 0,5 g białka na dobę) lub obecność walczków w moczu
8.	zaburzenia neurologiczne	drgawki niezwiązane ze stosowaniem leków, zaburzeniami metabolicznymi i elektrolitowymi lub psychoza (po wykluczeniu innych przyczyn polekowych, metabolicznych i mocznicy)
9.	zaburzenia hematologiczne	niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą i/lub leukopenia < 4000/ml i/lub trombocytopenia < 100 000/ml i/lub limfopenia < 1500/ml
10.	zaburzenia immunologiczne	przeciwciała anti-dsDNA w podwyższonym mianie lub obecność przeciwciał anti-Sm lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych oceniana na podstawie: 1) podwyższonego miana przeciwciał antykardiolipinowych w zakresie IgG lub IgM, 2) dodatniego testu na obecność antykoagulantu toczniowego w rutynowych testach, 3) fałszywie dodatnich kilowych odczynów serologicznych w ostatnich 6 miesiącach
11.	przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)	podwyższone miano ANA w teście immunofluorescencyjnym lub innym równoważnym (po wykluczeniu tocznia indukowanego lekami)

wykazuje żadnego z kryteriów immunologicznych (kryterium 10. lub 11.). Spełnienie dwóch lub trzech kryteriów wskazuje natomiast na istnienie choroby toczniopodobnej (ang. *lupus-like disease*) [21].

Pomimo wieloletnich badań, etiologia i patogenezę SLE nie zostały w pełni poznane. Przypuszcza się, że oprócz czynników modulujących system immunologiczny oraz czynników środowiskowych ważną rolę w powstaniu choroby odgrywają również czynniki genetyczne. Za udziałem czynników genetycznych w patogenezie SLE przemawia m.in. zwiększona zachorowalność na toczeń wśród krewnych osób chorych (5–10%), częstsze występowanie choroby w niektórych grupach etnicznych, większa zachorowalność wśród kobiet, a także u bliźniąt jednojajowych (50–60%) w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi (5–10%) [22]. O roli czynników genetycznych świadczy również polimorfizm licznych genów, np. rejonu HLA (ang. *human leukocyte antigens*), składowych dopełniacza, receptorów Fcγ. Opisano związek SLE z allelem HLA-DRB1, HLA-DQA1 oraz HLA-B7, HLA-B8, HLA-B18, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DQ3, HLA-DR7 [23, 24].

Czynnikami, które mogą uczestniczyć w inicjowaniu SLE, są leki, a także związki chemiczne, takie jak hydrazyny i aminy aromatyczne, powszechnie używane w rolnictwie i przemyśle oraz metale ciężkie, w szczególności miedź, złoto, kadm i cynk [25]. Do rozwoju procesu chorobowego mogą się także przyczyniać reaktywne formy tlenu, które poprzez wzmożone generowanie wolnego rodnika nadtlenkowego oraz zmniejszenie aktywności dysmutazy nadtlenkowej zapoczątkowują proces autoimmunizacji [26].

Przeprowadzono wiele badań oceniających wpływ polimorfizmu genetycznego enzymów metabolizujących ksenobiotyki na zachorowalność na toczeń trzewny układowy. Badano związek między polimorfizmem enzymów cytochromu P-450 a SLE. Pierwsze badania dotyczące związku genotypu oksydacji CYP2D6 i SLE opublikowano w 1998 roku. W badaniach przeprowadzonych wśród 69 chorych na SLE oraz 514 zdrowych ochotników populacji kaukaskiej wykazano, że w pierwszej grupie częstość występowania allele *CYP2D6*4* była większa w porównaniu z drugą grupą (odpowiednio 28,3% i 18,6%). Różnica ta nie była jednak statystycznie istotna. Zaobserwowano, że allel *CYP2D6*4* występuje częściej u chorych na SLE, u których stwierdzono zmiany w nerkach lub zmiany hematologiczne [27].

Polimorfizm CYP2D6 u chorych na SLE był również przedmiotem pracy Kortunaya i wsp. Badaniem objęto 32 chorych na SLE i 80 zdrowych ochotników. Autorzy nie wykazali różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów w grupie osób ze SLE oraz w grupie kontrolnej [28].

Badano także wpływ polimorfizmu enzymu CYP1A1 na SLE. Von Schmiedeberg i wsp. wykazali, że polimorfizm w pozycji A4889G statystycznie istotnie wpływa na zachorowalność na SLE (OR = 2,59, $p < 0,05$) [29]. Wyników tych nie potwierdziły badania przeprowadzone przez Yen i wsp. [30]. Stwierdzili oni, że polimorfizm w pozycji A4889G nie ma wpływu na zachorowalność na SLE (OR = 1,1, brak istotności statystycznej), natomiast polimorfizm w pozycji C4887A może być istotnym czynnikiem wpływającym na zachorowalność na toczeń układowy (OR = 2,2, $p < 0,0025$) [30]. Zespół pod kierownictwem Kortunaya przeprowadził badania dotyczące wpływu polimorfizmu enzymu CYP2C19 na SLE, ale nie stwierdził związku między polimorfizmem enzymu a zachorowalnością na SLE [31].

Kolejnym ważnym enzymem metabolizującym ksenobiotyki wykazującym polimorfizm jest *N*-acetylotransferaza 2. W latach 70. XX wieku przeprowadzono wiele badań oceniających rolę polimorfizmu acetylacji w chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Wyniki nie były jednoznaczne. Niektórzy autorzy stwierdzili, że wolny fenotyp acetylacji częściej występuje u chorych na SLE w porównaniu z grupą kontrolną [32–34], natomiast inni nie zaobserwowali związku między fenotypem acetylacji a występowaniem choroby [35, 36]. Przeprowadzone w późniejszych latach badania genotypu acetylacji potwierdziły tezę o braku związku między genotypem NAT2 a zachorowalnością na SLE [37, 38]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano istotny związek pomiędzy wolnym genotypem acetylacji NAT2, paleniem papierosów i SLE. Osoby będące nosicielami genotypu NAT2 warunkującego wolną acetylację i palące papierosy są ponad 6-krotnie bardziej narażone na zachorowanie na SLE niż osoby niepalące, o szybkim genotypie acetylacji. Badacze sugerują, że wolna acetylacja arylamin zawartych w dymie tytoniowym powoduje kumulację tych związków w organizmie i może stymulować komórki T do indukcji patologicznych mechanizmów autoimmunologicznych [39].

Nieliczne badania dotyczą wpływu polimorfizmu *S*-transferazy glutationowej na zachorowalność na SLE. Fraser i wsp. donoszą o możliwym wpływie homozygotycznego genotypu *GSTM1*0* na ryzyko zachorowania na SLE u osób długotrwale ekspozowanych na działanie promieni słonecznych (OR = 3,1, $p = 0,028$) [40]. Inni badacze nie wykazali związku pomiędzy genotypem *GSTM1*, *GSTT1* oraz *GSTP1* a ryzykiem zachorowania na SLE [41, 42].

TWARDZINA UKŁADOWA

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis* – SSc) należy do układowych chorób tkanki łącznej,

które cechuje przewlekły proces zapalny o podłożu autoimmunologicznym. Charakteryzuje się ona uogólnionym zwłóknieniem skóry oraz narządów wewnętrznych, co jest efektem m.in. nadmiernej syntezy i dojrzewania kolagenu. Kryteria klasyfikacyjne dla SSc zostały opracowane w 1980 roku przez ARA (obecnie ACR) [43]. Za kryterium duże uznano obecność stwardnień obejmujących centralne części ciała. Do kryteriów małych należą: stwardnienia palców, nadżerki lub zaniki w obrębie opuszek palców, obustronne włóknienie u podstawy płuc. Rozpoznanie SSc ustala się na podstawie spełnienia jednego kryterium dużego i dwóch małych.

Wyodrębniono 2 postaci SSc – postać uogólnioną oraz postać z ograniczonymi stwardnieniami. Postać uogólniona (ang. *diffuse scleroderma*) charakteryzuje się zajęciem skóry w częściach proksymalnych kończyn, wczesnym zajęciem narządów wewnętrznych, zwłaszcza płuc, serca i nerek. Jej markerem immunologicznym jest przeciwciało przeciwko topoizomerazie I DNA (Scl-70). Postać ograniczona (ang. *limited scleroderma*) cechuje się powolnym, postępującym przebiegiem, zajęta jest skóra twarzy, rąk, stóp i 1/3 przedramion. U części chorych stwierdza się przeciwciała przeciwko centromerom chromosomów (ang. *anticentromere antibody* – ACA) [44].

Za rolę czynników genetycznych w etiopatogenezie SSc przemawia związek występowania choroby z płcią, opisy przypadków rodzinnych, częste współistnienie chorób autoimmunologicznych lub zjawisk immunologicznych w rodzinach chorych, zwiększona częstość występowania choroby w pewnych grupach etnicznych. W ostatnich latach prowadzono badania nad związkiem zachorowalności na SSc z polimorfizmem licznych genów, np. rejonu HLA, fibryliny (FBN-1), genu kodującego fibronektynę (FN1) oraz genów kodujących cytokiny z rodziny TGF- β (ang. *transforming growth factor* β), IL-1 α , IL-4, IL-10, TNF- α (ang. *tumour necrosis factor* α) [45–52].

Twardzina układowa może być wywołana przez wiele czynników środowiskowych, m.in. przez różnorodne ksenobiotyki: tryptofan, węglowodory aromatyczne, chlorek winylu, trichloroetylen, żywice epoksydowe, a także leki [53]. Wykazano zwiększone względne ryzyko wystąpienia SSc w populacji kobiet poddanych zabiegowi implantacji silikonu do piersi [54]. Przypuszcza się, że istotną rolę w patogenezie SSc może również odgrywać polimorfizm enzymów metabolizujących ksenobiotyki.

W dostępnym piśmiennictwie znajdują się liczne doniesienia dotyczące wpływu polimorfizmu enzymów cytochromu P-450 na ryzyko zachorowania na SSc. Skrętkowicz i wsp. badali związek między polimorfizmem enzymu CYP2D6 a SSc.

Stwierdzili, że ryzyko zachorowania na SSc jest 5-krotnie większe dla nosicieli genotypu CYP2D6*1/CYP2D6*4, warunkującego szybki metabolizm (OR = 4,8, $p < 0,001$) oraz prawie 3-krotnie większe u nosicieli zmutowanego allele CYP2D6*4 (OR = 2,6, $p = 0,0002$) [55]. Povey i wsp. wykazali 9-krotnie częstsze występowanie allele CYP2E1*3, warunkującego wzrost aktywności transkrypcyjnej genu kodującego izoenzym CYP2E1, u chorych na SSc, którzy byli narażeni na działanie rozpuszczalników organicznych, trichloroetyleny i trichloroetanu [56]. Badano również zależność pomiędzy występowaniem polimorfizmów enzymu CYP1A1 a zachorowaniem na SSc. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi na SSc a zdrową populacją [29].

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć liczne dane dotyczące związku polimorfizmu enzymów II fazy biotransformacji z zachorowalnością na SSc. Tew i wsp. [57] donoszą, że polimorfizm S-transferazy glutationowej (GST) może być czynnikiem wpływającym na przebieg choroby. Stwierdzili oni, że homozygotyczny genotyp GSTT1*0 występował statystycznie istotnie częściej u chorych na SSc ze stwierdzanym jednocześnie nadciśnieniem tętniczym oraz chorobami płuc w porównaniu z grupą osób zdrowych.

Skrętkowicz i wsp. [58] przeprowadzili w polskiej populacji badania dotyczące wpływu polimorfizmu N-acetylotransferazy 2 na zachorowalność na SSc. Autorzy nie wykazali związku między ryzykiem zachorowania na SSc a obecnością mutacji w genie NAT2.

PODSUMOWANIE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma jednoznacznej odpowiedzi, który z genotypów – warunkujący szybki czy wolny metabolizm – wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na choroby autoimmunologiczne. Prowadzący badania sugerują, że osoby będące nosicielami genotypu odpowiedzialnego za zwiększoną aktywność enzymów cytochromu P-450 są bardziej narażone na te choroby niż osoby o genotypie warunkującym wolny metabolizm, natomiast polimorfizm enzymów II fazy biotransformacji nie wpływa na zachorowalność na choroby autoimmunologiczne [2, 27, 29, 57].

Mechanizmy patologiczne leżące u podstaw związku między polimorfizmem genetycznym enzymów metabolizujących ksenobiotyki a patogenezą chorób o podłożu autoimmunologicznym są złożone i nie w pełni poznane. Potrzebne są dalsze skoordynowane, wielośrodkowe, międzynarodowe badania, ponieważ elementem zapobiegania chorobom jest poznanie ich przyczyn.

Piśmiennictwo

- Von Mühlen C.A., Tan E.M.: Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995, 24, 323-358.
- D'Cruz D.: Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. *Toxicol Lett* 2000, 112-113, 421-432.
- Levinson S.S.: Organ specific autoimmune disease. *J Clin Immunoassay* 1994, 17, 92-97.
- Smith D.A., Germolec D.R.: Introduction to immunology and autoimmunity. *Environ Health Perspect* 1999, 107 suppl. 5, 661-665.
- Fonseca C., Lindahl G.E., Ponticos M., Sestini P., Renzoni E.A., Holmes A.M. i inni: A polymorphism in the CTGF promoter region associated with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2007, 357, 1210-1220.
- Raman K., Mohan C.: Genetic underpinnings of autoimmunity-lessons from studies in arthritis, diabetes, lupus and multiple sclerosis. *Curr Opin Immunol* 2003, 15, 651-659.
- Kim R., Emi M., Tanabe K.: Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumor immunity. *Immunology* 2006, 119, 254-264.
- Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A.: Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Ann Rev Immunol* 2006, 24, 99-146.
- Karabon L.: Cytokine gene polymorphisms in organ and haematopoietic stem cell transplantation. *Post Hig Med Dośw* 2004, 58, 274-275.
- Lee Y., Rho Y., Choi S., Ji J., Song G., Nath S. i inni: The PTPN22 C1858T polymorphism and autoimmune diseases? A meta-analysis. *Rheumatology* 2007, 46, 49-56.
- Mahid S.S., Colliver D.W., Crawford N.: Characterization of N-acetyltransferase 1 and 2 polymorphism and haplotype analysis for inflammatory bowel disease and sporadic colorectal carcinoma. *BMC Med Genet* 2007, 8, 28-34.
- Rychlik-Sych M., Skrętkowicz J.: Metabolizm leków. *Farm Pol* 2008, 64, 51-60.
- Jaskuła-Sztul R.: Polimorfizm enzymów detoksykacyjnych. *Post Bioch* 2000, 46, 50-59.
- Skrętkowicz J., Rychlik-Sych M.: Polimorfizm cytochromu P-450. *Farm Pol* 2008, 64, 61-72.
- Łapiński Ł., Agundez J.A.G., Wiela-Hojeńska A., Ganczarski G., Orzechowska-Józwenko K., Wołowicz D. i inni: CYP2D6 gene amplification and risk of acute myeloblastic leukemia. *Pharmacol Rep* 2007, 29 (suppl 1), 167-172.
- Hein D.W., Doll M., Fretland A.: Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000, 9, 29-42.
- <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NAT2>
- http://louisville.edu/medschool/pharmacology/consensus-human-arylamine-n-acetyltransferase-nomenclature/nat_pdf_files/Human_NAT2_alleles.pdf
- Nambiar M.P., Juang Y.T., Krishnan S., Tsokos G.C.: Dissecting the molecular mechanisms of TCR zeta chain downregulation and T cell signaling abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol* 2004, 23, 245-263.
- Horiuchi T., Washio M., Kiyohara C., Tsukamoto H., Tada Y., Asami T. i inni: Combination of TNF-RII, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and the risk of Japanese SLE: findings from the KYSS study. *Rheumatology* 2009, 48, 1045-1049.
- Robak E., Kwiecień A., Sysa-Jędrzejowska A.: Problemy diagnostyczne i ocena stopnia aktywności układowego toczenia rumieniowatego. *Przeegl Lek* 2005, 62, 299-305.
- Skrętkowicz J., Skrętkowicz-Szarmach K., Rychlik-Sych M.: Genetyczne uwarunkowania w patogenezie tocznia rumieniowatego układowego. *Reumatologia* 2004, 42, 567-572.
- Sánchez E., Sabio J.M., Callejas J.L., de Ramón E., Garcia-Portales R., García-Hernández F.J. i inni: Association study of genetic variants of pro-inflammatory chemokine and cytokine genes in systemic lupus erythematosus. *BMC Medical Genetics* 2006, 7, 48-55.
- Criswell L.A.: The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008, 66, 176-183.
- Sekigawa I., Naito T., Hira K., Mitsuishi K., Ogasawara H., Hashimoto H. i inni: Possible mechanisms of gender bias in SLE: a new hypothesis involving a comparison of SLE with atopy. *Lupus* 2004, 13, 217-222.
- Sekigawa I., Ogasawara H., Naito T., Kaneko H., Hishikawa T., Hashimoto H.: Systemic lupus erythematosus and human endogenous retroviruses. *Mod Rheumatol* 2003, 13, 107-113.
- Sabbagh N., Marez D., Queyrel V., Lo Guidice J.M., Spire C., Vanhille P. i inni: Genetic analysis of cytochrome P450 CYP2D6 polymorphism in patients with systemic lupus erythematosus. *Pharmacogenetics* 1998, 8, 191-194.
- Kortunay S., Bozkurt A., Bathum L., Basci N.E., Calgüneri M., Brøsen K. i inni: CYP2D6 polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1999, 55, 21-25.
- Von Schmiedeberg S., Fritsche E., Ronnau A.C., Specker C., Golka K., Richter-Hintz D. i inni: Polymorphisms of the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1 and NAT-2 in systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1999, 455, 145-152.
- Yen J.H., Chen C.J., Tsai W.C., Lin C.H., Ou T.T., Hu C.J. i inni: Cytochrome P450 and manganese superoxide dismutase genes polymorphisms in lupus systemic erythematosus. *Immunol Lett* 2003, 90, 19-24.
- Kortunay S., Bozkurt A., Bathum L., Basci N.E., Calgüneri M., Brøsen K. i inni: CYP2C19 genotype does not represent a genetic predisposition in idiopathic systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1999, 58, 182-185.
- Reidenberg M.M., Drayer D.E., Lorenzo B., Strom B.L., West S.L., Snyder E.S. i inni: Acetylation phenotypes and environmental chemical exposure of people with idiopathic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993, 36, 971-973.
- Orłowska-Westwood B., Skrętkowicz J., Orszulak D.: Fenotyp acetylacji u chorych na toczń rumieniowaty układowy. *Pol Arch Med Wew* 1980, 64, 431-433.
- Larsson R., Karlsson E., Molin L.: Spontaneous systemic lupus erythematosus and acetylator phenotype. *Acta Med Scand* 1977, 201, 223-226.
- Kumana C.R., Chan M.M., Wong K.L., Wong R.W., Kou M., Lauder I.J.: Lack of association between slow acetylator status and spontaneous lupus erythematosus. *Clin Pharmacol Ther* 1990, 48, 208-213.
- Baer A.N., Woosley R.L., Pincus T.: Further evidence for the lack of association between acetylator phenotype and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986, 24, 508-514.
- Zscheschang P., Hiepe F., Gromnica-Ihle E., Roots I., Cascorbi I.: Lack of association between arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism and systemic lupus erythematosus. *Pharmacogenetics* 2002, 12, 559-563.
- Rychlik-Sych M., Skrętkowicz J., Gawrońska-Szklarz B., Górnik W., Sysa-Jędrzejowska A., Skrętkowicz-Szarmach K.: Acetylation genotype and phenotype in patients

- with systemic lupus erythematosus. *Pharmacol Rep* 2006, 58, 22-29.
39. **Kiyohara C., Washio M., Horiuchi T., Tada Y., Asami T., Ide S. i inni:** Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Japanese population. *Lupus* 2009, 18, 630-638.
 40. **Fraser P.A., Ding W.Z., Mohseni M., Treadwell E.L., Dooley M.A., St Clair E.W. i inni:** Glutathione S-transferase M null homozygosity and risk of systemic lupus erythematosus associated with sun exposure: a possible gene-environment interaction for autoimmunity. *J Rheumatol* 2003, 30, 276-282.
 41. **Kang T.Y., El-Sohehy A., Cornelis M.C., Eny K.M., Bae S.C.:** Glutathione S-transferase genotype and risk of systemic lupus erythematosus in Koreans. *Lupus* 2005, 14, 381-384.
 42. **Tew M.B., Ahn C.W., Friedman A.W., Reveille J.D., Tan F.K., Alarcón G.S. i inni:** Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VIII. Lack of association of glutathione S-transferase null alleles with disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 981-983.
 43. **Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee:** Preliminary criteria for classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980, 23, 581-590.
 44. **LeRoy E.C., Black C.M., Fleischmajer R.:** Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988, 15, 202-205.
 45. **Allanore Y., Wipff J., Kahan A., Boileau C.:** Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spin* 2007, 74, 577-583.
 46. **Skrętkowicz J., Skrętkowicz-Szarmach K.:** Uwarunkowania genetyczne w patogenezie twardziny układowej. *Pol Merk Lek* 2006, 20, 117-120.
 47. **Mayes M.D.:** Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. *Environ Health Perspect* 1999, 107, 743-748.
 48. **Dieude P., Boileau C., Allanore Y.:** Immunogenetics of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010, 21 on line.
 49. **Crilly A., Hamilton J., Clark C.J., Jardine A., Madhok R.:** Analysis of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002, 61, 678-681.
 50. **Hutyrová B., Lukác J., Bosák V., Buc M., du Bois R., Petrek M.:** Interleukin 1 alpha single-nucleotide polymorphism associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004, 31, 81-84.
 51. **Tolusso B., Fabris M., Caporali R., Cuomo G., Isola M., Soldano F. i inni:** -238 and +489 TNF-alpha along with TNFR-II gene polymorphisms associated with the diffuse phenotype in patients with systemic sclerosis. *Immunol Lett* 2005, 96, 103-108.
 52. **Hudson L.L., Rocca K.M., Kuwana M., Pandey J.P.:** Interleukin-10 genotypes are associated with systemic sclerosis and influence disease-associated autoimmune responses. *Genes Immun* 2005, 6, 274-278.
 53. **Silver R.M., Heyes M.P., Maize J.C., Quearry B., Vionnet-Fuasset M., Sternberg E.M.:** Scleroderma, fasciitis and eosinophilia associated with the ingestion of tryptofan. *N Engl J Med* 1990, 322, 874-881.
 54. **Brinton L.A., Buckley L.M., Dvorkina O., Lubin J.H., Colton T., Murray M.C. i inni:** Risk of connective tissue disorders among breast implant patients. *Am J Epidemiol* 2004, 160, 619-627.
 55. **Skrętkowicz J., Barańska M., Rychlik-Sych M.:** Genetic polymorphisms of CYP2D6 oxidation in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009, 65, 971-976.
 56. **Povey A., Guppy M.J., Wood M., Knight C., Black C.M., Silman A.J.:** Cytochrome P2 polymorphism and susceptibility to scleroderma following exposure to organic solvents. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 662-665.
 57. **Tew M.B., Reveille J.D., Arnett F.C., Friedman A.W., McNearney T., Fischbach M. i inni:** Glutathione S-transferase genotypes in systemic sclerosis and their association with clinical manifestations in early disease. *Genes Immunol* 2001, 2, 236-238.
 58. **Skrętkowicz K., Skrętkowicz J., Gawrońska-Szklarz B., Górnik W., Rychlik-Sych M., Sysa-Jędrzejowska A.:** Lack of association between arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism and systemic sclerosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2005, 60, 773-778.

Otrzymano: 16 V 2011 r.
Zaakceptowano: 20 VI 2011 r.