

# Genetyczne uwarunkowania atopii

## Genetic basis of atopy

JERZY KRUSZEWSKI

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

---

### Abstract

*Enormous evolution of molecular biology and techniques used in genetics make the knowledge about pathogenesis of many diseases including atopy possible. The search for a singular gen or genes responsible for atopy still lasts, and there is a discrepancy of the results. Because of that, genetical mechanisms of atopy still remain unclear. The paper contains the latest data concerning this problem.*

**Key words:** atopy, genes, IgE, etiopathogenesis.

### Streszczenie

*Ogromny postęp biologii molekularnej oraz technik stosowanych w badaniach genetycznych umożliwia coraz dokładniejsze poznanie patogenez wielu chorób, w tym również schorzeń z kręgu atopii. Poszukiwania genu czy genów odpowiedzialnych za atopię ciągle trwają, a wyniki badań często są rozbieżne. Problem genetycznych uwarunkowań atopii nie jest więc ciągle wyjaśniony. W pracy omówiono najnowsze doniesienia na ten temat.*

**Słowa kluczowe:** atopia, geny, IgE, etiopatogeneza.

(PDIA 2003; XX, 2: 58–64)

W latach 80. i 90. XX w. nastąpił ogromny postęp w poznaniu immunopatogenezy chorób atopowych. Rodzinne występowanie astmy, jednej z ważniejszych chorób atopowych, znane jest od ponad 350 lat [19]. Ten fakt od dawna był podstawą analiz dotyczących jej uwarunkowań genetycznych. W 1916 r. Cooke i Vander Ver uznali rodzinną skłonność do występowania alergii za jeden z wyróżników alergii atopowej (atopii). W następnych latach próbowano dokładnie opisać, w kategoriach ówczesnych pojęć, sposób dziedziczenia atopii i astmy. W 1920 r. Adkinson oraz w 1936 r. Weiner, Ziere i Fries uważali, że atopia dziedziczy się jako cecha recesywna, natomiast Cooke w kilku pracach z tego okresu, a w 1934 r. także inni autorzy – Bucher i Keller, jako cecha dominująca. Cooke i Spain w 1928 r. podkreślali, że sposób dziedziczenia świadczyć może o uwarunkowaniach atopii od wielu genów.

W ostatnich latach, dzięki postępom biologii molekularnej, nastąpił także ogromny postęp w zakresie technik stosowanych w badaniach genetycznych [15]. Umożliwiło to dokładniejsze poznanie genetycznych uwarunkowań wielu chorób. Lista, zapewne niekompletna, pod koniec XX w. obejmowała ponad 4 tys. jednostek, dla których lepiej lub gorzej określono odpowiedzialne geny (lub ich defekty), co stworzyło, jak na razie, potencjalne możliwości na opracowanie ich terapii genowej. Rozważania dotyczą również chorób atopowych, których przyczyną jest występowanie atopii, fenotypo-

wej cechy dziedziczącej się wg najnowszych badań – autosomalnie w sposób dominujący [8]. Obecnie uważa się, że czynnikiem genetycznym może podlegać co najmniej kilka etapów patogenez reakcji atopowej. Są to m.in.:

- 1) synteza IgE i innych immunoglobulin,
- 2) swoista odpowiedź na alergeny,
- 3) dystrybucja i zdolność do aktywacji komórek uczestniczących w patogenezie,
- 4) próg odpowiedzi narządów docelowych.

Każdy z tych etapów może podlegać kontroli pojedynczego lub wielu genów o różnej hierarchii, mogących przejawiać swą aktywność (ulegać ekspresji) na różnych etapach rozwoju osobniczego organizmu człowieka i to często pod wpływem różnych czynników środowiskowych, do dziś nie do końca poznanych. Mało prawdopodobne, aby te czynniki mogły ingerować bezpośrednio w materiał genetyczny i raczej zdolnością do łatwiejszej ekspresji tych genów tłumaczyć należy coraz większą częstość występowania chorób atopowych w ostatnich latach.

W badaniach genetycznych uwarunkowań wymienionych etapów największą trudność sprawia precyzyjne i jednoznaczne ustalenie fenotypowych cech, które można by uznać za markery odpowiadających im genów. Zależne od genotypu cechy fenotypowe uwarunkowane są stopniem ekspresji genów, za-

---

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jerzy Kruszewski, Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

leżnej z kolei od wpływu różnych czynników, nie tylko środowiskowych (np. ekspozycja na alergeny), ale również takich, jak wiek, płeć, schorzenia towarzyszące, stosowane leki, przez co ich aktualna, jednorazowa ocena ma ograniczone znaczenie dla wnioskowania o genotypie [9]. Dobitym przykładem tej sytuacji może być pojedynczy pomiar surowiczego stężenia IgE lub alergenowo swoistych IgE (asIgE), którego wynik jest zwykle wypadkową wielu z wymienionych czynników.

## Fenotypowe markery atopii

Współczesna definicja atopii jest nadal definicją opisową. Wśród wymienionych cech występuje dziedziczenie, ale podstawowe znaczenie przypisuje się zdolności do nadmiernej syntezy IgE. Dla potrzeb dydaktycznych oraz większości badań naukowych taka definicja jest wystarczająca. Jednak u wielu osób cecha ta przebiega bezobjawowo i w danym momencie nie musi manifestować się klinicznie. Najbardziej popularny wskaźnik syntezy IgE – aktualne surowicze stężenie IgE, tylko bardzo orientacyjnie pozwala wnioskować o genotypie atopowym, bo w chwili badania, zarówno u osób atopowych, jak i nieatopowych, choć z nieco różnym prawdopodobieństwem, można stwierdzić zarówno prawidłowe, jak i podwyższone stężenie IgE w surowicy. Dlatego do badań genetycznych proponuje się bardzo różne kryteria fenotypowego określania atopii. Obecnie Hopkin [8] proponuje następującą definicję fenotypu atopowego dla prowadzenia badań genetycznych:

- 1) dodatni wynik punktowego testu skórno (średnica bąbla  $>2$  mm niż w teście z roztworem kontrolnym) lub podwyższone surowicze stężenie asIgE (IgE RAST  $>0,35$  U/ml) dla jednego lub kilku pospolitych alergenów wziewnych (kurzu domowego, pyłków roślin, zarodników pleśni lub zwierząt);
- 2) zwiększone surowicze stężenia IgE, czyli u dzieci – IgE  $>1$  odchylenia standardowego średniej geometrycznej należącej dla wieku, natomiast dla dorosłych i niepalących tytoniu – IgE  $>100$  kU/l).

W badaniach dotyczących zespołu atopowego zapalenia skóry proponuje się uwzględniać chorych tylko z podwyższonymi surowiczymi stężeniami IgE [16].

Jak już wspomniano, na wynik pomiaru wymienionych parametrów ma również wpływ wiele czynników pozagenetycznych. Dlatego najlepiej, gdy ostateczna kwalifikacja chorych (atopowi – nieatopowi) odbywa się na podstawie wielokrotnych badań u tej samej osoby, wykonanych zwłaszcza w dłuższych odstępach czasu (kilku lat). Zwiększa to prawdopodobieństwo prawidłowego, czyli adekwatnego do genotypu, klasyfikowania osób, przy czym niezwykle ważne jest dokładne wykluczenie atopii w grupie osób stanowiącej kontrolę dla tych badań.

Mimo wielu analiz, do dziś nie wyjaśniono do końca, czy atopia jest cechą jedno- czy wielogenową. W świetle publikacji z ostatnich lat pytanie to można zaliczyć do grupy tzw. gorących pytań współczesnej genetyki. Hopkin wraz z zespołem uważali [3, 7, 8], że atopia jest uwarunkowana mutacją poje-

dynczego genu związanego z polimorficznym fragmentem DNA (określanym symbolem MS. 51 lub D11S97), leżącym w dłuższym ramieniu chromosomu 11. Gen ten ma mieć różne znaczenie w zależności od pochodzenia od ojca lub matki. Jeśli atopia dziedziczona jest ze strony ojca to nie zależy od wymienionego genu, ponieważ tylko gen pochodzący od matki ma być genem operacyjnym [2, 14]. Nowsze badania sugerują, że w pobliżu tego genu znajduje się gen kodujący podjednostkę  $\beta$  receptora o niskim powinowactwie dla Fc IgE (Fc $\epsilon$ RI-b) [18]. Mimo potwierdzenia powyższych zależności przez inne zespoły [17], część autorów [9, 13] neguje pogląd Hopkina i wsp., a ostatnio również twórcy tej koncepcji przychylają się do starego stwierdzenia Cooke'a, że atopia jest cechą wielogenową [2].

Z drugiej strony, wspomniany wyżej postęp w zakresie poznania mechanizmów ujawniania się atopii pozwala na obecnym etapie wiedzy przypisać znaczenie także innym czynnikom, o których wiadomo, że warunkują lub są ściśle związane z występowaniem tej cechy. Ich obecność (zwiększone stężenie), niekiedy sposób działania lub aktywność są również uwarunkowane genetycznie. Obok IgE i asIgE zaliczyć tu można: niektóre antygeny układu HLA, zwłaszcza klasy II (Dw2, D3), niektóre cytokiny (np. IL-4, IL-5, INF- $\gamma$ ) i ich receptory (np. sIL-4RI), receptory komórkowe (dla immunoglobulin np. Fc $\epsilon$ RII i jego ligand – CD41, mediatorów itp.), dla których wiadomo, że geny warunkujące ich działanie występują w obrębie wielu różnych chromosomów [2, 9, 10].

## Genetyczne uwarunkowania syntezy IgE

W komórkach macierzystych część zmienna łańcucha lekkiego IgE kodowana jest przez dwa geny: V (*variable*) i J (*joining*), które znajdują się: w krótszym odcinku chromosomu 2 – dla łańcucha  $\kappa$ , a w dłuższym ramieniu chromosomu 22 – dla łańcucha  $\lambda$ . Natomiast łańcuch ciężki kodowany jest przez 3 geny: V, J i D (*diversity*) zlokalizowane w chromosomie 14. Podobnie jak w przypadku innych immunoglobulin wymienione geny kodujące (egzony) oddalone są od siebie i oddzielone od genu kodującego część stałą (C) cząsteczki IgE, niekodującymi odcinkami DNA (introny). W obrębie intronów znajdują się sekwencje regulatorowe (promotory, wzmacniacze i wyciszacze). Po transkrypcji DNA i powstaniu pierwotnej matrycy RNA (pre-mRNA), introny są odcinane i usuwane (składanie genu) w wyniku czego powstaje ostateczna matryca mRNA.

W procesie różnicowania się prekursorów limfocytów B, na drodze rekombinacji, dochodzi do ukształtowania się właściwego genu łańcucha ciężkiego IgE. Dokonuje się to poprzez zbliżenie jednego z kilkuset genów V, jednego z kilkudziesięciu genów D i jednego z kilku genów J. Proces ten jest wynikiem działania kompleksu enzymów, kodowanych m.in. przez geny RAG-1 i RAG-2, zdolnych do: rozpoznawania sekwencji sygnałowych DNA, przecinania nici DNA, doczepiania nukleotydów (bez udziału matrycy – powstawanie nowych genów) i polimeryzacji. Jest to zjawisko bardzo skomplikowane, w którym u człowieka na różnych etapach można obserwować pewne preferencje, których znaczenie obecnie nie jest jeszcze jasne [10].

W trakcie późniejszego różnicowania limfocytów B, już na etapie powstawania komórek pamięci w ośrodkach rozmnażania grudek limfatycznych, dochodzi też do częstych (milion razy częstszych niż w fibroblastach) mutacji w obrębie zrekombinowanych genów VJ (łańcuch lekki) i VDJ (łańcuch ciężki). Są to zwykle mutacje punktowe, prowadzące do zmiany pojedynczego nukleotydu w części zmiennej łańcucha ciężkiego, co ma spore znaczenie dla swoistości przeciwciała, czyli zdolności wiązania alergenu lub nawet nabywania zdolności do wiązania nowego alergenu.

Geny dla części stałej łańcuchów ciężkich są uszeregowane w genomie limfocytów B w sposób, który warunkuje kolejność produkcji przeciwciał o tej samej swoistości w poszczególnych klasach, począwszy od  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\gamma_4$ ,  $\epsilon$ , a skończywszy na  $\alpha$ . Pierwotne, spoczynkowe limfocyty B są zdolne do równoczesnej syntezy różnych klas przeciwciał. Mogą jednak syntetyzować tylko jedną z nich, w wyniku rekombinacji eliminującej geny dla części stałych łańcuchów innych klas immunoglobulin. Zmiana klasy syntetyzowanych immunoglobulin w kierunku syntezy IgE następuje poprzez indukcję rekombinacji fragmentu DNA genu części stałych łańcuchów ciężkich, określanego mianem regionu przełączenia (S – *switch*). Zasadniczym, choć niewystarczającym czynnikiem indukującym syntezę IgE na tej drodze jest IL-4, ale opisano też inne czynniki działające synergistycznie z IL-4 (4). Są to:

1) czynniki zależne od limfocytów T – klony komórek T, które z jednej strony pośredniczą w przekazywaniu sygnałów limfocytom B, a z drugiej klony CD4 obficie produkujące IL-4;

2) czynniki niezależne od limfocytów T – wirus Epsteina-Barr, który jest zdolny do synergizmu z IL-4 w zakresie syntezy niezależnej od limfocytów T, CD40 – powierzchniowa glikoproteina (50 kd) obecna na ludzkich limfocytach B, kodowana przez gen zależny od receptora czynnika wzrostu nerwów i TNF- $\alpha$ , będąca czynnikiem aktywującym system rekombinacji DNA, pobudzone klony limfocytów CD4 i CD8 oraz hydrokortyzon, który działa w tym zakresie prawdopodobnie za pośrednictwem receptora, choć dokładny mechanizm tego działania nie jest jasny. Ten ciekawy i zaskakujący synergizm hydrokortyzonu z IL-4 w zakresie wpływu na syntezę IgE może mieć nie tylko znaczenie teoretyczne.

## Genetyczne uwarunkowania syntezy swoistych IgE

Wiadomo, że za swoistą odpowiedź na antygeny o stosunkowo niskim ciężarze (typowa cecha alergenów atopowych) odpowiedzialne są geny HLA klasy II. Dlatego poświęcono wiele prac nad poszukiwaniem związku tych genów ze swoistą odpowiedzią w zakresie IgE na alergeny [9, 11, 14]. Badano także odpowiednie związki z genami HLA klasy I. Wnioski wynikające z badań wielu autorów w tym zakresie często są sprzeczne [11]. Wśród przyczyn dopatrzeć się można także błędów metodycznych. Obecnie nie ma zgodności co do istnienia wyraźnej zależności chorób atopowych od genów HLA klasy I, jak również zależności surowiczych stężeń IgE od genów HLA klasy I oraz II [11].

Nieco inaczej wygląda sytuacja w zakresie związków genów HLA klasy II ze swoistą odpowiedzią w zakresie IgE. Badania Marsha i wsp. wyraźnie sugerowały, że geny odpowiedzialne za swoistą odpowiedź w zakresie IgE mogą być zlokalizowane w obrębie genów Ir (*immune response*) i Is (*immune suppressor*) znajdujących się w pobliżu genów kompleksu zgodności tkankowej [9, 14]. W zakresie genów HLA klasy II sugeruje się pozytywny związek z genami Dw2 (90% chorych uczulonych na alergen pyłku *Ambrosia artemisiifolia* – Amb a V, białko o masie 5 kD posiada ten gen), DR3 (uczuleni na alergeny *Lolium perenne* – Lol p I, II, III), DR4 (Alt a I, Phl p V) oraz DRw52 i słabszy z DRw12 (uczuleni na główne antygeny roztoczy kurzu domowego), natomiast negatywne zależności w zakresie DQw1 (brak uczulenia na alergen pyłku cedru japońskiego Cry j I) oraz DR4 i DQw3 (negatywna reakcja na alergen jadu pszczoły – melitynę). Wykazanie zależności tylko dla pojedynczych alergenów o tym samym pochodzeniu tłumaczy się ich większym ciężarem cząsteczkowym lub posiadaniem wielu miejsc wiązania, tak że ich rozpoznanie może wymagać wielu różnych swoistości w zakresie HLA. Geny HLA oraz położone w ich pobliżu geny Ir i Is znajdują się w 6 chromosomie [9].

Między genami DQB1 a DPB1 leżą polimorficzne geny TAP (*Transporter Associated with Antigen Processing*), które kodują cząsteczki odpowiedzialne za wewnątrzkomórkowy transport i przemiany antygenów (alergenów) [12].

## Geny receptorów, cytokin oraz nadrodzina genów immunoglobulinopodobnych

W immunopatogenezie reakcji atopowych duże znaczenie odgrywają też reakcje komórkowe. Szczególne znaczenie mają limfocyty T, posiadające na swej powierzchni receptory zdolne do wiązania antygeny prezentowanego w połączeniu z antygenem HLA przez komórki prezentującą antygen. Receptory te składają się z łańcuchów  $\alpha$  i  $\beta$  i są związane ze strukturą CD3, którą tworzy 5 łańcuchów  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\xi$  i  $\eta$ . Łańcuchy te kodowane są przez geny zlokalizowane w dłuższym ramieniu chromosomu 14 (q11-q12), geny z dłuższego ramienia chromosomu 7 (q32-q35) oraz z krótszego ramienia chromosomu (p14).

Jak już wspomniano, gen dla podjednostki  $\beta$  Fc $\epsilon$ RI znajduje się ma w obrębie dłuższego ramienia chromosomu 11, w pobliżu genu *atopii* [18].

Gen IL-4 oraz dla jej receptora zlokalizowany jest w dłuższym ramieniu chromosomu 5, w odcinku q23-31 gdzie znajdują się także geny dla IL-3, IL-5 oraz GM-CSF i M-CSF.

Cząsteczki INF- $\alpha$  kodowane są przez ponad 15 genów i 9 pseudogenów znajdujących się w 9 chromosomie, INF- $\beta$  przez 2 geny również w tym chromosomie (receptory dla obu INF kodowane są przez gen w chromosomie 21), natomiast cząsteczka INF- $\gamma$  kodowana jest przez jeden gen w chromosomie 12, a jej receptor – przez gen leżący w chromosomie 6, jednak dla swego działania wymaga on obecności bliżej nieokreślonego genu z chromosomu 21. Geny dla INF można już uzyskiwać na drodze syntezy chemicznej.

Dwa geny dla TNF- $\alpha$  i  $\beta$  znajdują się w chromosomie 6 między genami HLA klasy III i locus B klasy I.

## Inne uwarunkowania genetyczne immunopatogenezy reakcji atopowej

W regulacji mechanizmów immunologicznych duże znaczenie mają cząsteczki immunoglobulinopodobne [10]. Oprócz immunoglobulin należą tu m. in.:

- receptory limfocytów T wiążące antygen,
- łańcuchy  $\gamma$ ,  $\delta$ , i  $\epsilon$  struktury CD3 błony limfocytów,
- struktury CD4 i CD8,
- antygeny głównego układu zgodności tkankowej,
- cząsteczki adhezyjne (ICAM-1, ICAM-2, N-CAM),
- receptor dla immunoglobulin polimerycznych (poly-IgR),
- receptory dla fragmentu Fc IgG (Fc $\gamma$ RI, II i III),
- receptor dla IL-1,
- antygen rakowo-płodowy.

Zasadniczą cechą budowy tych cząsteczek jest jednostka homologiczna, zawierająca od 70 do 110 aminokwasów, posiadająca mostek dwusiarczkowy, który ogranicza pętlę złożoną z 50–70 aminokwasów. Każda z jednostek kodowana jest przez oddzielny egzon.

## Dystrybucja i zdolność do aktywacji komórek docelowych

Nie jest jasne, czy dystrybucja komórek docelowych (np. komórek tucznych) uwarunkowana jest genetycznie.

Problemy genetycznego uwarunkowania aktywacji receptorów limfocytów omówiono wyżej. Podobne zasady obowiązują w stosunku do receptorów bazofilów i komórek tucznych. W ich wypadku postuluje się również kontrolę genetyczną zjawiska *releasability* [14]. Mechanizm tego zjawiska (zdolność tych komórek do uwalniania mediatorów zależna od niezdefiniowanego wewnętrznego czynnika) nie został do końca wyjaśniony [5], jednak istnieją sugestie, że jest ono uwarunkowane genetycznie [14].

Nie ulega wątpliwości, że synteza i metabolizm wielu mediatorów reakcji atopowej uwarunkowane są działaniem enzymów będących także pod kontrolą genetyczną.

## Genetyczne uwarunkowania prognozy odpowiedzi narządów docelowych

Problem ten jest jeszcze stosunkowo słabo poznany. Można przypuszczać, że synteza fragmentów białkowych lub całych receptorów dla mediatorów reakcji atopowej lub innych humoralnych czynników mających znaczenie dla reakcji narządowej, np. katecholamin w przypadku astmy, pozostaje pod kontrolą genetyczną. Fakt ten najlepiej udokumentowano w odniesieniu do ludzkich receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych i nieco gorzej muskarynowych.

Poza dokładnym opisem składu 413-aminokwasowego łańcucha receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego i jego miejsc wiązania agonisty (seryna w pozycji 165, 204 i 207 oraz aspargina w pozycji 113) oraz interakcji z białkiem G, opisano kilka mutacji (polimorfizmów) mających wpływ na budowę receptora i przekazywanie sygnału w stopniu istotnym dla konsekwencji jego pobudzenia [21]. Znaczenie, zwłaszcza polimorfizmów

w pozycji 16, 27, 34, 164 w przypadku astmy jest obecnie intensywnie badane. Żaden z polimorfizmów nie kojarzył się bezpośrednio z astmą oskrzelową, ale astmatycy ze zamianą argininy na glicynę w pozycji 16 wymagają większych dawek steroidów. Gen dla tego receptora znajduje się w 5 chromosomie w regionie 5q31-32, w pobliżu genów m.in. dla GM-CSF,

Metodą klonowania wykazano też istnienie 5 różnych genów warunkujących ich syntezę [1]. Również niektóre peptydy sensoryczne (np. *calcitonin gene-related peptide*) receptorów włókien C, które prawdopodobnie biorą udział w odpowiedzi narządowej (np. w skurczu oskrzeli) znajdują się pod kontrolą genetyczną [20].

Jak wynika z przedstawionego przeglądu, w dobie poznania genomu człowieka i dość szerokiej wiedzy na temat genetycznych uwarunkowań zjawisk immunologicznych problem genetycznych uwarunkowań atopii i astmy nadal nie jest do końca wyjaśniony. Wyniki badań często są rozbieżne. Obecnie tylko pojedyncze chromosomy są wolne od podejrzeń o występowanie *genów* atopii. Niektórzy autorzy próbują nawet siłą tego związku określać liczbą prac, w których został on wykazany. Niedawne badania Haagerupa i wsp. [6], dotyczące związku 446 różnych genetycznych markerów mikrosatelitarnych z występowaniem astmy, zwiększonych surowiczych stężeń IgE i alergenowo swoistych IgE u rodzeństwa ze 100 duńskich rodzin wykazały wysokie prawdopodobieństwo dla 4 z nich – 1p36, 3q21-q22, 5q31 i 6p24-p22 oraz podejrzenie takiego związku dla 15 innych. Co ciekawe, nie dotyczyło to markerów związanych z syntezą TNF, Fc $\epsilon$ R1 i IL-4R. W sumie badania te potwierdziły znane uprzednio związki 7 różnych markerów i dostarczyły nowe sugestie dotyczące markerów 1p36 i 3q21-q22. Zatem ciągle jesteśmy na etapie prób określenia genów mających znaczenie dla powstania chorób atopowych, a zrozumienie mechanizmu i hierarchii tych genetycznych uwarunkowań jest jeszcze odległe. Innym problemem, wymagającym jeszcze wielu badań, jest również sama technika ingerencji w dokładnie określone miejsca materiału genetycznego. Ogólna koncepcja mechanizmu działania genów też ostatnio komplikuje się coraz bardziej, zwłaszcza wobec podważenia dogmatu: jeden gen – jedno białko. Wiadomo bowiem, że człowiek posiada ok. 30 tys. genów, a liczba białek występujących w organizmie człowieka jest kilka razy większa. Zatem mocno ostatnio rozbudzone nadzieje na opracowanie metody leczenia chorób atopowych i astmy poprzez korekcję warunkujących je *zaburzeń* genetycznych, prawdopodobnie nie zostaną spełnione w przyszłości poddającej się przewidywaniu.

## Piśmiennictwo

1. Bonner TI, et al.: Cloning and expression of the human and rat muscarinic ACH receptor genes. *Neuron*, 1988, 403, 10.
2. Cookson WOCM: The genetics of atopy. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 94, 643.
3. Cookson WOCM, et al.: Maternal inheritance of atopic responsiveness on chromosome 11q. *Lancet*, 1992, 340, 381.
4. Geha RS: Regulation of IgE synthesis in humans. *J Allergy Clin Immunol*, 1992, 90, 143.

5. Goddy JN, Busse WW: Enhanced IgE-dependent basophil histamine release and airway reactivity in asthma. In: red. Holme G, Morley J: PAF i asthma. Academic Press Limited, London 1989, 333-42.
6. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse TA: Asthma and atopy – a total genome scan for susceptibility genes. *Allergy*, 2002, 57, 680-6.
7. Hopkin JM: The genetics of IgE production. In: red. Wuthrich B.: Highlights in allergy and clinical immunology. Hogrefe & Huber Publishers, Bern 1992, 11-6.
8. Hopkin JM: Genetics of atopy. IN: red. Godard P., Bo-usquet J., Michel F. B.: Advances in allergology and clinical immunology. The Parthenon Publishing Group, Lancs 1992, 333-41.
9. Huang SK, Marsh DG: Genetics of allergy. *Ann Allergy*, 1993, 70, 347.
10. Jakóbsiak M.: Immunologia. PWN, Warszawa 1993.
11. Kruszewski J i wsp.: Częstość występowania antygenów HLA A, B, C i DR u chorych z chorobami atopowymi w Polsce. *Pol Tyg Lek*, 1990, 45, 851.
12. Kuwata S, et al.: Polymorphism of transporter associated with antigen processing genes in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 94, 565.
13. Marone G, et al.: Human basophil releasability. III. Genetic control of human basophil releasability. *J Immunol*, 1986, 137, 3599.
14. Marsh DG, Meyers DA: A gene for atopy – fact or fancy? (News and views). *Nature Genet*, 1992, 252.
15. Rodgers JR, Rich RR: Molecular biology and immunology. An introduction. *J Allergy Clin Immunol*, 1991, 88, 535.
16. Saeki H, et al.: HLA and atopic dermatitis with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 94, 575.
17. Shirakawa T, et al.: Linkage between IgE responsiveness underlying asthma and rhinitis (atopy) and chromosome 11q in Japanese families. *Cytogenet Cell Genet*, 1991, 58, 1970.
18. Stanford AJ, et al.: Localisation of atopy and  $\beta$  subunit of high-affinity IgE receptor (Fc $\epsilon$ RI) on chromosome 11q. *Lancet*, 1993, 341, 332.
19. Stiles KA, Johnston EJ: A Study of the inheritance of respiratory allergies. *J Allergy*, 1946, 17/1, 11-20.
20. Widdicombe J.: Neurohumoral mechanism in obstructive airways disease. In: red. Grass NJ: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. Franklin Scientific Publications, London 1993, 33-47.
21. Woszczyk G: Genetyczne uwarunkowania narządowej ekspresji chorób atopowych. Praca doktorska. AM w Łodzi. Łódź 1999.