

Astma ve Atopinin Genetiği

Dilşad MÜNGAN*

*Uz.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Astma, rinit, egzema gibi hastalıkların aynı aile bireylerinde görülmesi hem atopinin hem de allerjik hastalıkların genetik geçişli olduğunu düşündürür niteliktedir. Ancak; astma ve atopinin kalıtımı tek gene bağlı klasik Mendel kalıtım modellerini izlememektedir, bu açıdan astma kompleks genetik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

Astma ve atopinin genetiğini karmaşık hale getiren bazı faktörler üzerinde durulmaktadır; bunlardan bir tanesi toplumdaki yaygınlıklarıdır. Atopi toplumda oldukça yaygın olarak rastlanılan bir özellik olup, batı toplumlarında genç erişkinlerin yaklaşık %40-50'sinde inhalan allerjenlerden en az birine duyarlılık saptandığı bildirilmektedir (1). Astmanın toplumun %4-8'inde, allerjik rinitin ise %25'inde görüldüğü öne sürülmektedir (2). Konuya atopi açısından bakıldığında; atopi anormal bir özellik olmaktan çıkmakta ve hatta nonatopi normal dışı olarak değerlendirilebilmektedir. Bu sıklık sonucu evliliklerin yaklaşık beşte biri iki atopik birey arasında gerçekleşmekte ve böylece toplumda birçok kişi atopiye zemin hazırlayan 2 veya daha çok geni taşıyor halde doğmaktadırlar.

Atopi ve astmanın genetiğini kompleks hale getiren bir diğer faktör, kalıtımın yanısıra çevresel faktörlerin de fenotipik özellikler üzerinde son derece önemli rolleri olmasıdır. Ebeveynlerinden bir tanesi astmalı olan çocukların sadece %26'sında astma görülmekte, monozygotik ikizlerde tam bir kalıtım modeline rastlanmamaktadır. Atopik ailelerde yapılan araştırmalar major genetik etkileri destekler nitelikte olsalar da; günümüzde atopi için belirli bir kalıtım modeli tanımlanamamıştır. Çeşitli araştırmacılar; otozomal dominant, resesif veya poligenik kalıtım örnekleri üzerinde durmaktadırlar.

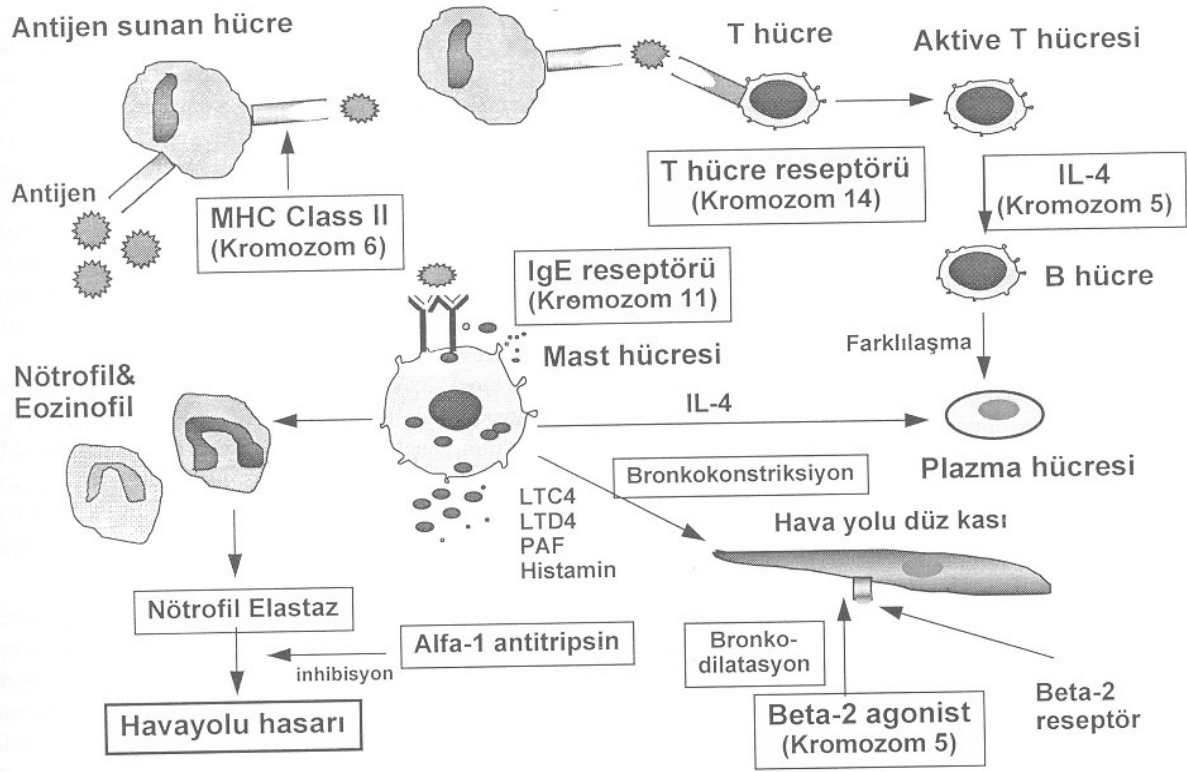
Genelde varılan ortak görüş; atopik özelliği kontrol eden major genlerin bulunduğu, bunların yanısıra, atopik yapılı bir bireyde kişiyi allerjik hastalıklara yatkın kılabilecek birçok hastalığa özel genler olabileceği şeklindedir (1,3).

Atopik hastalıklarda araştırılacak fenotipik özelliğin tam olarak belirlenememesi kalıtımla ilgili araştırmalarda en çok karşılaşılan problemlerden biridir. Özellikle astmanın genetiği söz konusu olduğunda araştırmalarda, total serum IgE ve nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (NBHR) gibi iki ayrı özellik kullanılmaktadır. Astma tanısında sigara öyküsü ve non atopik astmalılarla kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların benzer semptomlarının olabilmesi gibi olayı güçleştirici faktörler de işe karışmaktadır. Bronş hiperreaktivitesi çoğunlukla astmaya eşlik eden bir bulgudur, ancak NBHR ile astma arasında hemen daima kesin bir ilişki yoktur. Öte yandan; birçok araştırmada, total IgE, NBHR ve astma arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Durum böyle olunca, serum total IgE düzeyleri ve NBHR allerjik hastalıkların ve astmanın kalıtım modelinin araştırılmasında kullanılabilir objektif ölçümler olarak öne sürülmüşlerdir (4). Cookson ve ark., genetik araştırmalar için atopi kriterlerini ; prick testlerde inhalan allerjenlerden en az birine pozitiflik, serum total IgE düzeyinin normal ortalamasının 2.5 SD üzerinde olması, inhalan allerjenlerden birine veya daha fazlasına karşı pozitif spesifik IgE saptanması olarak belirlemişlerdir (1).

Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici olduğu, başka bir deyişle atopinin maternal kalıtım modeli izlediği öne sürülmüştür. Atopik annelerin bebeklerinde kord kanı total IgE düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Atopik dermatitli anneden doğan çocuklarda hayatın ilk yılında atopik dermatit gelişme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Atopi genetiğinde annenin belirleyici rolünde hangi mekanizmaların rol oynadığı tam olarak bilinmemekle birlikte daha çok non genetik faktörler üzerinde durulmaktadır.

Geliş Tarihi: 30.05.1997

Yazışma Adresi: Dr.Dilşad MÜNGAN
AÜTF Allerjik Hastalıklar BD,
ANKARA



Şekil 1. Şemada allerjik inflamasyon patogenezinde rol oynayan aday genler gösterilmektedir. 1. Spesifik MHC Class II molekülleri antijenin monosit veya dendritik hücre tarafından T lenfositine sunulmasında daha etkin olabilmektedirler. 2. Spesifik TCR molekülleri T lenfositin antijen-MHC Class II molekülüne daha kuvvetli yanıt vermesine yol açabilmektedirler. 3. Daha aktif bir IL-4 molekülü daha fazla IgE sentezine neden olabilmektedir. 4. Çok daha etkin yüksek affiniteli IgE reseptörleri artmış allerjen-IgE bağlanmasına ve sonuçta mast hücrelerinden mediatör salınımına yol açmaktadır. 5. Mediatör ve sitokinlere verilen inflamatuvar yanıt, azalmış alfa 1 antitripsin etkisiyle artmaktadır. 6. Beta2 adrenerek reseptörlerdeki defekt ya da sayıca azalmaya bağlı olarak bronş düz kası konstrüktör ajanlara daha fazla yanıt vermektedir.

Anne ile fetus arasındaki plasenta ve daha sonra anne sütü aracılı ilişkinin bu olaya neden olabileceği düşünülmektedir. Genetik mekanizma olarak; sadece anneden iletilen atopi geninin aktif halde olması (genetik imprinting) şeklinde bir açıklama getirmek mümkün olmaktadır (1,5).

Astma, hipertansiyon, şizofreni gibi kompleks kalıtım modeli olduğu düşünülen hastalıklarda ilgili geni araştırmak için iki temel yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi aday gen yaklaşımıdır, fonksiyonları açısından hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülen genler seçilerek araştırmaya başlanması esasına dayanmaktadır. Eğer bu genin hastalıkla ilişkili olduğu saptanırsa, daha ileri aşamada olaya yol açan mutasyonlar araştırılmaktadır. Bir diğer yöntem ise; pozisyonel klonlama metodudur; eğer hiç bir aday genle hastalık ilişkisi saptanamazsa tüm kromozomlar ilgili gen lokusu bulu-

nana kadar taranmaktadır. Moleküler genetikte kaydedilen ilerlemeler ile tüm insan kromozomlarının genetik haritasının oluşturulması mümkün olmuştur. Genetik harita oluşturulmasında kullanılan yöntemlerden bir tanesi "kalıtım analizi"dir; DNA dizilişinde polimorfizmleri bilinen bazı genetik belirleyiciler kullanılarak, bunların hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen gene yakınlığı araştırılmaktadır. Geniş aileler tarandığında; hastalıkla birlikte spesifik bir belirleyici alelin kuşaktan kuşağa iletiildiği saptandığı takdirde, hastalığa neden olan genin sözü edilen belirleyiciye çok yakın olması gerekmektedir. Çünkü mayoz sırasında birbirine çok yakın olan lokuslerin ayrılmasının hemen hemen imkansız olduğu ve böylece değişmeden kalıtılabilecekleri düşünülmektedir. Kalıtım analizi metodunun, tek gene bağlı geçiş gösteren hastalıklarda ideal bir yöntem olmakla birlikte, kompleks hastalıklara uyarlanmasının zor olduğu bildirilmektedir. Kompleks kalıtılan hastalık-

larda uygulanan bir yöntem ise “eş kardeşler analizi”dir. Ailelerde hastalığın görüldüğü kardeşler incelemeye alınmakta ve spesifik belirleyici alelin varlığı araştırılmaktadır. Eğer bu belirleyici hastalık geni ile ilişkili değilse, 50/50 olasılıkla her çift kromozomdan birinde görülmesi beklenmektedir, ancak %50’den daha fazla alel belirmesi spesifik marker ile hastalık geninin ilişkili olduğu sonucunu doğurmaktadır (2).

Yukarıda özetlenen metodların doğrultusunda atopi ve astma için bazı loküsler belirlenmiş ve; doku uygunluk antijeni (MHC) genleri, proinflatuar sitokinleri kodlayan genler, yüksek affiniteli IgE reseptör genleri ve T hücre reseptör (TCR) loküsü en çok üzerinde araştırma yapılan adaylar olmuştur. Bunların yanısıra; allerjik hastalıklar patofizyolojisinde rolü olabilecek adezyon molekülleri, kemokinler ve reseptörleri, histamin salgılayıcı faktör gibi ürünleri kodlayan genler de araştırmaya aday genler arasında sayılmaktadır (Şekil 1).

Astma ve atopiye zemin hazırlayan genleri birkaç grupta toplamak mümkündür:

1. Class I astma genleri: Bu grupta kromozom 11 de lokalize olan FCεR1b geni ve kromozom 5te lokalize olan IL-4 geni tartışılmaktadır.

FCεR1β genleri

IgE cevabında kromozom 11q13 ün rolü olduğuna ilişkin raporlar ilk defa 1989 yılında Young ve ark., tarafından bildirilmiştir ve daha sonra değişik gruplar bu bulguyu desteklemişlerdir(1,6). Bu ilk verileri Stanford ve ark., nın FCεR1β beta zincir geninin kromozom 11q13 te lokalize olduğunu bildirmeleri izlemiştir (7). FCεR1β allerjik reaksiyonun başlamasında tetiği çeken bir molekül olduğundan gen loküsü ile ilgili araştırmaların atopinin genetiğine ışık tutacağı düşünülmektedir. Yüksek affiniteli IgE reseptörünün nükleotid diziminde amino asit değişikliklerine yol açan bazı varyasyonlar saptanmış ve Leu 181/Leu 183 ve Leu 181 polimorfizmleri bildirilmiştir. Bu polimorfizmin hücre içi sinyal iletiminde artışa veya IL-4 sentezleyen mast hücrelerinde aktivasyona neden olarak kişileri atopiye yatkın kıldığı düşünülmektedir. Leu 181 varyantı astmalı İngiliz ailelerin %17 sinde ve Leu181/Leu183 polimorfizmi Avusturyalı atopik ailelerin %4.5’unda saptanmıştır. Ayrıca Leu 181 varyasyonunun maternal kalıtım örneği gösterdiği bildirilmiştir. Ancak 227 Japon ve 939 Avustralyalı bireyde Leu 181 mutasyonunun astma ile ilişkisi gösterilememiştir (1,2,4).

IL-4 sitokin grubu genler

Astma patogenezinde sitokinlerin önemli rollerinin açıklığa kavuşmasıyla genetik araştırmalarda ilgi inflamasyondan sorumlu sitokin genlerinin çoğunun lokalize

olduğu bilinen 5. kromozomun uzun kolunda odaklanmıştır. IL-3, 4, 5, 9, 13 ve IL-12 nin beta zincir genleri 5q31q-q33 bölgesinde birbirleriyle sıkı komşuluk içinde bulunmaktadır (8). Total IgE konsantrasyonu IgE’nin hem antijene özgül hem de antijen spesifik olmayan yollarla sentezlenmesiyle belirlenmektedir. Antijene özgül IgE cevabında; antijenin bir antijen sunan hücre tarafından işlenmesi ve Th0/Th2 hücreye sunumu, IL-4 sentezi ve sonuçta B lenfositten antijene özgül IgE sentezi gerçekleşmektedir. Öte yandan antijene yönelik olmayan IgE cevabında, yani poliklonal IgE sentezinde bazofilin direkt aktivasyonu, B lenfositlerle interaksyonu ve IgE sentezi söz konusudur. IL-4 hem antijene özgül hem de nonspesifik IgE sentezinde rol oynadığından, IgE sentezinin genetik modelinin araştırılması için ideal bir aday olmuştur. Aynı zamanda kromozom 5q üzerinde IL-4 genine komşu diğer birtakım sitokin genlerinin de bulunması bu bölgeyi daha detaylı incelemeye değer hale getirmiştir (9).

Marsh ve ark; Penisilvanya’ da yaşayan 11 Amish ailenin 170 üyesinde; başta IL-4 geni olmak üzere kromozom 5q 31.1-q33 bölgesinde yer alan bazı polimorfik genetik markerların atopi gelişimindeki rollerini araştırmışlardır. Seçilen ailelerin en az bir çocuğunda inhalan allerjenlerden en az birine karşı serum spesifik IgE pozitifliği şartı arandığı bildirilmiştir. 5. kromozomun uzun kolunda lokalize IL-4R1, IRF 1, IL-9, D5S 393 ve D5S 399 ile total serum IgE arasında bir bağlantı olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuçta; IL-4 geni ve/veya komşu birkaç genin total IgE sentezinin kontrolünde daha belirleyici oldukları öne sürülmektedir. Araştırmacılar total IgE ile IL-4 geni arasındaki ilişkinin spesifik IgE yanıtı olan bireyler araştırma dışına alındığında daha belirgin olduğuna işaret etmişlerdir (10). Bu grubun ardından Meyers ve ark., Hollandalı 84 astmalı ailede benzer bir çalışma sonucu genetik marker D5S 436 ile serum total IgE arasında bağlantı saptamışlar ve kromozom 5q da serum total IgE düzeyini belirleyici bir loküsün varlığı üzerinde durmuşlardır (8). Ancak Blumenthal ve ark., 4 geniş aileyi tarayarak yaptıkları araştırmada total IgE düzeyleri üzerinde kromozom 5q da lokalize sitokin genlerinin belirleyici etkilerinin olmadığını rapor etmişlerdir (11). Sanford ve ark., 228 ailenin 1004 üyesinde total IgE veya BHR ile IL-4 R geni arasında kalıtımı destekleyen bir ilişki saptayamamışlardır(12). Negatif sonuçlanan bu iki çalışma bu alandaki çelişkiyi ortaya koymakta ve ortak bir metodoloji ve işbirliği ile araştırmaların yürütülmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Astmada β₂ adrenerjik reseptörlerin önemi bilinmektedir. Bu nedenle varyasyonlar ve astma ile ilişkileri araştırılmış, sadece bir mutasyonun (16.pozisyonda arginin yerine glisin) şiddetli astma ile ilişkisi saptan-

mıştır. Beta2 reseptör genindeki mutasyonların direkt astma patogenezi ile bir ilişkisi olmadığı, ancak semptomların şiddeti üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Arginin 16 mutasyonu taşıyan reseptörün agonist bağlama ve sinyal iletimi kapasitesinin tam olduğu, ancak agonist ile sürekli uyarılma sonucu sayıca azalma gösterdiği düşünülmektedir (2). Turki ve ark., β 2 reseptör geninin noktörmal astmayla ilişkisine değinmiş ve glisin (Gly) 16 alelinin noktörmal astmalılarda daha fazla bulunduğunu rapor etmişlerdir (13).

2. Class II astma genleri

Bu gruptaki genler; belirli allerjenlere verilen cevabı sınırlayabilme özelliği olan HLA Class II genleri (özellikle HLA-DR) ve T hücre reseptör (TCR) genleri (özellikle TCR α)'dir. Atopik kişilerde astma riskinin, ev tozu akarları ve hayvan tüylerine duyarlı olanlarda, çayır polenine duyarlı olanlara göre yüksek olduğu bilindiğinden, spesifik bir allerjene verilecek yanıtın HLA ve/veya TCR proteinlerindeki bir varyasyon sonucu değişebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle HLA Class II ve TCR genlerinin kliniğe oldukça önemli yansımaları olacağı tahmin edilmektedir.

HLA DR

HLA Class II genleri ile ragweed antijenine karşı oluşan IgE cevabı arasındaki ilişkinin ortaya konulmasını izleyen dönemde Marsh ve ark., *Ambrosia artemisiifolia* (Amb a V) ya karşı oluşan allerjik yanıtın HLA DR2 ile sınırlandırıldığını bildirmişlerdir (14). HLA DR2 ve Amb a V arasındaki ilişki bugüne kadar kesinlikle belirlenmiş tek HLA - antijen ilişkisidir. Bununla birlikte; *Lolium perenne* (Lol p1, lol p II ve lol p III) ile HLA DR 3(53 kişide), *Betula alba* (Bet v I) ve HLA DR3 (37 kişide), Amb a VI ile HLA DR5 (38 kişide) saptanan diğer HLA-antijen birliktelikleridir (1). Öte yandan Aron ve ark., atopik ve non atopik bireylerde HLA Class II haplotipi araştırmışlar ve DR4 ve DR7 alellere atopiklerde daha sık rastlandığını bildirmişlerdir (15).

Young ve ark., 83 İngiliz ailede 431 bireyi kapsayan çalışmalarında HLA DR alel sıklığı ile inhalan allerjenlere IgE yanıtı arasında ancak zayıf bir ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu araştırmaya göre; *Felis domesticus* (Fel d1) duyarlı kişilerde HLA DR1 e, *Alternaria alternata* (Alt a 1) ya duyarlı bireylerde HLA DR 4 e daha sık rastlandığı öne sürülmüştür. Her iki allerjene de duyarlı kardeşlerde HLA DR/DP haplotipinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Ancak; ev tozu akarlarına duyarlı kişilerde hiçbir HLA DR grubunda belirgin artış saptanmamıştır (16). HLA DRw52 genlerinin T lenfositlerin sunulan akar antijenini tanımlarında rol oynadığı ortaya konulmuştur. Yüzeylerinde HLA

DRw52 taşıyan fare fibroblastları ile yapılan in vitro araştırmada ev tozu akarlarının T lenfosit tarafından tanınmasında HLA DRB3gen ürünlerinin de katkısı olduğu belirtilmiştir (17). Ancak Holloway ve ark.; bu sözü edilen korelasyonu saptayamadıklarını ve ev tozu akar duyarlılığına HLA Class II antijenlerinin önemli bir katkısı olmadığını bildirmişlerdir (18). Ev tozu akarları oldukça kompleks bir moleküler yapıya sahip olduklarından akar duyarlılığı ile belirli HLA grupları arasında ilişki saptanmasının güç olduğu öne sürülmektedir.

Aspirine bağlı astmalılarda HLA Class II alelleri araştırıldığında; HLA DPB ve HLA DQB genotiplerine atopik aspirin duyarlı kişilerde belirgin oranda rastlandığı, bu ilişkinin Samter triadlı hastalarda ve kontrol grubunda saptanmadığı bildirilmiştir. Atopik aspirin duyarlı hastalar arasında besin allerjisi olanların HLA DPB1 alelleri daha fazla taşıdığı öne sürülmektedir (19). Ancak bu konuda da çelişkili sonuçlara rastlamak mümkündür; HLA-DQw2 genotipinin aspirin duyarlı astma için belirleyici olduğu öne sürülürken, bir başka grup araştırmacı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile bu sonucu elde edemediklerini bildirmişlerdir. (2)

Class I grubundan HLA B8 fenotipinin de atopi gelişiminde rolü olabileceği belirtilmektedir. HLA B8'in otoimmün hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir; otoimmün hastalıklar ve atopide hiperimmün yanıt söz konus olduğundan, B8 in aşırı immünglobulin sentezinin kontrolünde azalmaya neden olabilecek bir gen olabileceği düşünülmektedir. B8/DR3 fenotipi taşıyan kişilerden elde edilen lenfositlerin in vitro ortamda daha az interferon (IFN) g ve daha çok IL-4 sentezledikleri rapor edilmiştir (2).

TCR α

Spesifik bir allerjene verilecek yanıtın HLA veya TCR proteinlerindeki bir varyasyon sonucu değişebileceği bilinmektedir. Allerjik reaksiyonlarda TCR'in rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, TCR genindeki bir polimorfizmin kişinin spesifik antijene yanıtını sınırlayabileceği düşünülmektedir. TCR α zincir geninin kromozom 14'te, β zincir geninin ise kromozom 7'de lokalize olduğu bilinmektedir (1,2). Moffatt ve ark., bu lokalizasyonlardaki TCR α ve β genleri ile total ve inhalan allerjenlere spesifik IgE cevabı arasındaki kalıtsal ilişkiyi araştırmışlardır (20). TCR β ile bir ilişki saptanamazken *Dermatophagoides pteronyssinus* (der p I ve II), fel d I duyarlılığı ve total IgE düzeyleri ile TCR α arasında bir ilişki ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda 14. kromozomdaki TCR α loküsünün IgE cevabını düzenleyici rolü olduğu ileri sürülmektedir.

3. Class III astma genleri

Astma gibi kompleks bir hastalıkta basit bir kalıtım modeline rastlanması beklenmemektedir. Belirli bir lokus hastalığa zemin hazırlayabilmekte ancak bu genetik yatkınlık tek başına hastalığın oluşmasından sorumlu olmamaktadır. Herhangi bir veya birkaç gendeki mutasyon benzer hastalık tablosunun ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Bu da genetik haritalama olanaklarını zorlaştırmaktadır. Serum total IgE ve NBHR gibi özelliklerde de bu nedenlerle kalıtım modelini ve sorumlu genleri bulmak oldukça zorlaşmaktadır. Şimdiye kadar atopiden bağımsız olarak tek başına bronşial reaktiviteye zemin hazırlayan bir gen saptanmamıştır. Ancak; yüksek affiniteli IgE reseptör geninin hem atopi hem de bronş hiperreaktivitesi ile ilgisi gösterilmiştir. Ayrıca kromozom 5q da lokalize bazı genetik markerlar ile NBHR arasında kalıtsal bir ilişki saptanmıştır (8). Kromozom 5q da NBHR nin genetik regülasyonunda rol oynayan bir lokusun varlığı farelerde atracium ile oluşturulan bronş hiperreaktivite modelinde gösterilmiştir. Farede NBHR yi kontrol eden kromozomun insanda kromozom 5 e karşılık gelen 13 nolu kromozom olduğu belirtilmektedir (21).

Postma ve ark.; Hollandalı astmalı bireyleri içeren 84 ailede kromozom 5 q da lokalize bazı genetik markerlar ile NBHR arasında ilişki olduğunu saptamışlar ve kromozom 5q üzerinde serum IgE düzeyini belirleyen major bölgenin hemen yakınında bronş hiperreaktivitesini belirleyici bir genin olabileceğini öne sürmüşlerdir (22).

4. Class IV astma genleri

Tümör nekrozis faktör (TNF) α nın astmada hava yolu inflamasyonunu etkilediği ve astma patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle TNF α 4. gruptaki astma genleri altında incelenmeye değer bulunmuştur.

Gelecekteki aday genler

Kistik fibrozis ile astma, atopi ve NBHR arasında korelasyon saptanmış ve kistik fibrozis aleli açısından heterozigot özellik taşımanın astmaya karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür. Benzer bir ilişki Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) için de vurgulanmış; FMF heterozigot bireylerde astma prevalansının düşük olduğu bildirilmiştir (2).

Aday gen olarak üzerinde durulan proteinlerden birisi bir protoonkojen olan c-maf transkripsiyon faktörüdür. Glimcher ve ark., c-maf in sadece Th2 lenfositlerin yüzeyinde görüldüğünü ve non Th2 lenfositlerde IL-4 transkripsiyonunu aktive edebileceğini bildirmişlerdir. Genetik laboratuvarlarında c-maf in atopiyle iliş-

kili bir gen olup olmadığına dair araştırmalar devam etmektedir. T lenfosit gelişim ve aktivasyonunun erken evresinde; sinyal üretimi ve aktivasyonundan sorumlu bir grup proteinin (STAT) önemli rolleri olduğu öne sürülmüştür. STAT4 ün Th1 ve STAT6 nın Th2 gelişiminde gerekli oldukları düşünülmektedir. Bu nedenlerle sözü edilen proteinleri kodlayan genlerle ilgili araştırmalar yapılmaktadır (3). Bunlardan başka; glukokortikoid reseptör geni ve IFN g geni de üzerinde araştırma yapılan aday genler arasında sayılmaktadır.

Atopi genlerinin belirlenmesinde önemli rol alındığı konusunda şüphe yoktur. Günümüze kadar; atopiden sorumlu genler olarak yukarıda da bahsedildiği gibi, kromozom 11 q 13 te FCeRI, 6 p de MHC Class II, 5 q da IL-4 ve diğer sitokin grubu ve 14 te TCR a genleri tanımlanmıştır. Gelişen moleküler biyoloji teknikleri ile aday diğer pek çok gen belirlenmiştir. Bu araştırmalar; atopik olduğu saptanan bir kişide genetik incelemeler sonunda; astma, rinit gibi allerjik bir hastalığın gelişip gelişmeyeceğinin önceden belirlenebilmesi amacını taşımaktadır. Atopinin genetiği ile ilgili sorulara yanıt bulunduğu; öncelikle spesifik mutasyonların belirlenmesi gen tedavisini mümkün kılacaktır. Ancak riskleri ve maliyeti göz önünde bulundurulduğunda, bu yaklaşım kısa vadede çok umut vadetmemektedir. Genetik modelin belirlenmesi farmakolojik tedaviye yeni boyutlar getirebilecektir. Bu araştırmaların günümüz için yaratabileceği en önemli fayda ise; atopiye yatkın olan kişilerin önceden belirlenebilmesine olanak sağlaması olacaktır. Böylece atopik ebeveynlerin çocuklarının risk taşıyıp taşımadıkları saptanabilecek ve hayatın ilk yıllarında çevresel faktörler kontrol altına alınarak hastalık gelişmesi önlenilecektir. İçinde bulunduğumuz yıllarda bu alanda birçok belirsizlik ve zorluk var gibi görünse bile, ileride önemli aşamalar kaydedileceği ve atopi genlerinin kesinleşmesinin yeni ufuklar açacağı hiç kuşkusuzdur.

KAYNAKLAR

1. Cookson W. Polygenes, asthma and atopy. In Chanez P, Bousquet J, Michel FB, Godard P. (eds). Hogrefe and Huber Publishers. From genetics to quality of life. The optimal treatment and management of asthma. Proceedins of the Xvth World Congress of Asthmology. Montpellier, April 24-27, 1996, 15-9.
2. Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 1749- 65.
3. Casolaro V, Georas SN, Song Z, Ono SJ. Biology and genetics of atopic disease. Current opinion in Immunology. 1996; 8:796-803.
4. Wilkinson J, Holgate ST. Candidate locus approach to the genetic of asthma and atopy. In Chanez P, Bousquet J, Michel FB, Godard P. (eds). Hogrefe and Huber Publishers. From genetics to quality of life. The optimal treatment and management of asthma. Proceedins of the Xvth World Congress of Asthmology. Montpellier, April 24-27, 1996, 1-8.

5. Doull IJM. Maternal inheritance of atopy? *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 613-5.
6. Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between IgE responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet I*, 1989; 1292-95.
7. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Young RP, Nakamura Y, Lathrop GM, Cookson WOCM, Hopkin JM. Localisation of atopy and beta subunit of high affinity Ig receptor on chromosome 11q. *Lancet* 1993; 341: 332-4.
8. Wilkinson J, Holgate ST. Evidence for and against chromosome 5q as a region of interest in asthma and atopy. *Clin Exper Allergy* 1996; 26: 861-4.
9. Marsh DG. Genetic studies of IgE responsiveness and asthma. In Chanez P, Bousquet J, Michel FB, Godard P. (eds). *Hogrefe and Huber Publishers. From genetics to quality of life. The optimal treatment and management of asthma. Proceedins of the Xvth World Congress of Asthmology. Montpellier, April 24-27, 1996*, 9-13.
10. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264: 1152-56.
11. Blumenthal MN, Wang Z, Weber JL et al. Absence of linkage between 5q markers and serum IgE levels in four large atopic families. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 892-6.
12. Sanford AJ, Daniels SE, James AL et al. Chromosome 5q markers, total serum IgE and bronchial hyperresponsiveness in a random populato. *Am J Resp Med Crit Care Med* 1995; 151: 341.
13. Turki J, Pak J, Green SA et al. Genetic polymorphisms of the beta2 adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that gly 16 correlates with the nocturnal phenotpe. *J Clin Invest* 1995; 4:1635-41.
14. Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Eng J Med* 1981; 305: 1551-59.
15. Aron Y, Desmasez-Dufeu N, Matran R et al. evidence of a strong positive association between atopy and the HLA Class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 821-8.
16. Young RP, Dekker JW, Wordsworth BP et al. HLA-DR and HLA-DR genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 431-9.
17. Ohehir R, Lamb JR. T lymphocyte recognition of house dust mite allergens. In Marsh DG, Lockhart A, Holgate ST(eds) *The genetics of asthma. Blackwell Scientific Publications, Cornwall, 1993*; 215-24.
18. Holloway JW, Doull I, begishvili B et al. Lack of evidence of a significant association between HLA-DR, DQ ve DP genotypes and atopy in families wth house dust mite allergy. *Clin Exp allergy* 1996; 26: 1142-49.
19. Krishnamoorthy R HLA class II haplotypes in aspirin- induced asthma. In Marsh DG, Lockhart A, Holgate ST(eds) *The genetics of asthma. Blackwell Scientific Publications, Cornwall, 1993*; 225-34.
20. Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F et al. Genetic linkage of the TCR a / d region to specific IgE responses. *Lancet* 1994; 343: 1579-1600.
21. Ewart SL, Zhan LY, Kleeberger SR et al. Atracurium-induced bronhial hyperresponsiveness in mice maps to chromosome 13 homologous to a reion important in asthma. *Am J Resp Med Crit Care Med* 1995; 151: 341.
22. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ et al. Genetic susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *New Eng J Med* 1995; 333: 894-900.