

University of Groningen

## Genetics of asthma and atopy

Koppelman, Gerard Henk

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Koppelman, G. H. (2001). *Genetics of asthma and atopy*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# | Samenvatting in het Nederlands

## De genetica van astma en allergie

(Naar Koppelman GH en Postma DS. De genetica van atopie. Ned Tijdschr Allergie 2001;1:5-13)

Gerard H Koppelman<sup>1,2</sup> en Dirkje S Postma<sup>2</sup>

1 Afdeling Longrevalidatie, Beatrixoord, Haren

2 Afdeling Longziekten, Academisch Ziekenhuis Groningen

In deze samenvatting wordt een overzicht gegeven van de stand van zaken in het onderzoek naar erfelijke oorzaken van astma en allergie. Na definiëring van begrippen die in deze samenvatting gebruikt worden, komt de beschikbare kennis over de chromosomale ligging van genen voor allergie en een aantal kandidaat-genen aan de orde. Steeds zal worden aangegeven wat de onderzoeken die beschreven zijn in dit proefschrift hebben bijgedragen aan deze kennis. We eindigen met een bespreking van mogelijke toepassingen van genetisch onderzoek in de dagelijkse praktijk.

## Astma en allergie

---

Mensen met astma hebben last van benauwdheid, een piepende ademhaling, hoesten en het opgeven van slijm. Dit komt vaak 's nachts voor. Astma wordt veroorzaakt door een ontsteking van de luchtwegen, die leidt tot overgevoeligheid van deze luchtwegen voor prikkels van buitenaf, zoals koude, rook en mist. Bij inademing van deze prikkels vernauwen de luchtwegen zich; men ervaart dan benauwdheid. Astma en allergie gaan vaak samen. Bij allergie reageert het lichaam op kleine stukjes eiwit uit de buitenwereld (allergenen). Hierbij gaat het bijvoorbeeld om huisstofmijt, gras- of boompollen, kat of hond. Na inhalatie van de allergenen maakt het lichaam antistoffen, die immunoglobuline E (IgE) genoemd worden. Bij mensen met allergie is dit aan te tonen door IgE in het bloed te meten. Hierbij meten we de totale hoeveelheid IgE in het bloed of specifiek IgE tegen een bepaald allergeen, zoals bijvoorbeeld de huisstofmijt. Ook meten we allergie door middel van huidtesten. Hierbij wordt een klein beetje allergeen in de huid gespoten. Bij allergie wordt de huid daarna rood en dik. Ook komt bij allergie en astma een bepaald soort witte bloedcellen (de eosinofiele granulocyt) verhoogd voor vergeleken met niet-allergische mensen. Deze eosinofiele granulocyten spelen waarschijnlijk een belangrijke rol speelt bij allergische ontstekingen. Allergie kan tot uiting komen in de longen (astma), in de neus en ogen (hooikoorts) en in de huid (eczeem). Dit proefschrift richt zich voornamelijk op de genetische achtergrond van astma en allergie. Waarom is het belangrijk dit onderzoek te doen? Het is belangrijk meer te begrijpen van de oorzaken van astma en allergie, omdat allergische ziekten de laatste jaren wereldwijd toenemen. Voor miljoenen mensen vormen allergische ziekten een belangrijke belemmering in het dagelijks leven. Het is niet bekend waarom allergie zo toeneemt, en meer informatie over het ontstaan van allergie zou kunnen helpen bij het voorkómen van allergie of het ontwikkelen van nieuwe medicijnen.

## Erfelijkheid en omgeving bij astma en allergie

---

In de geschiedenis van de geneeskunde werd al vroeg geconstateerd dat allergie en astma niet willekeurig in de bevolking voorkomen, maar dat het vaak 'in de familie zit'. Zo merkte Sennertus in 1650 op dat zijn vrouw, drie van haar broers en zusters en haar nicht allen leden aan astma (zie Wiener et al.).<sup>1</sup> In 1868 vond Salter bij gemiddeld twee van de vijf patiënten met astma een familielid met astma en hij concludeerde dat dit meer is dan op basis van toeval verwacht mag worden.<sup>2</sup> In 1916 publiceerden Cooke en Vanderveer een eerste grote studie. Zij vergeleken de families van 621 patiënten met enige vorm van allergie met die van een controlegroep van 68 personen. In de groep van 621 patiënten had 48,8 % een familielid met allergie, vergeleken met 14,5 % in de controle groep. Deze auteurs concludeerden dat erfelijkheid bijdraagt aan de ontwikkeling van allergie.<sup>3</sup>

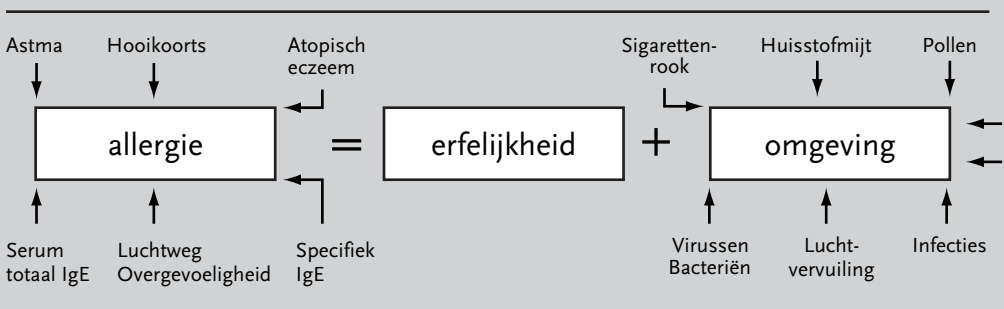
**Tabel 1.** Allergische ziekte bij een kind in relatie tot een allergische ziekte bij een van de ouders.

Allergische ziekte bij het kind	Astma bij een van de ouders	Hooikoorts bij een van de ouders	Allergisch eczeem bij een van de ouders
Astma	<b>2.6 (1.7-4.0)</b>	1.0(0.7-1.5)	1.0 (0.6-1.6)
Hooikoorts	<b>2.5 (1.6-4.0)</b>	<b>3.6 (2.9-4.6)</b>	<b>1.7 (1.1-2.5)</b>
Allergisch eczeem	<b>1.5 (1.0-2.2)</b>	<b>1.4 (1.1-1.8)</b>	<b>3.4 (2.6-4.4)</b>

Weergegeven zijn de risico's op een allergische ziekte (odds ratio's met 95 % betrouwbaarheidsinterval). Het risico op het hebben van de ziekte wordt vergeleken met kinderen in families die geen eerste graadsfamilieleden met een allergische ziekte hebben. Als het risico 1 is, is dit risico precies gelijk. Uit: Dold et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. Arch Dis Child 1992; 67:1018-1022.

Recente familiestudies bevestigen dit. In een onderzoek in Duitsland werden 6665 families van kinderen tussen de 9 en 11 jaar onderzocht. Astma, hooikoorts en allergisch eczeem bij de ouders gaf een verhoogd risico op dezelfde ziekte bij de kinderen (tabel 1). Ook gaf astma en allergisch eczeem bij één van de ouders een hoger risico op hooikoorts bij de kinderen.<sup>4</sup> Het vóórkomen van een aandoening in bepaalde families kan worden veroorzaakt door gemeenschappelijke erfelijke factoren, maar ook door gemeenschappelijke omgevingsfactoren. Als mensen in een bepaalde omgeving opgroeien en de omgeving bepaalt de aandoening, dan lijkt het immers ook dat de aandoening in bepaalde families voorkomt, net zoals bij erfelijke aandoeningen. Uit tweelingenonderzoek blijkt dat de erfelijke bijdrage aan astma geschat wordt tussen de 36 en 79 %<sup>5</sup>; voor hooikoorts is dit tussen 33 en 82 %<sup>6,7</sup> en voor atopisch eczeem 71 tot 74%.<sup>6</sup> Hieruit blijkt dat zowel erfelijke als omgevingsfactoren een rol spelen bij het optreden van deze allergische ziektes (figuur 1).<sup>8</sup>

**Figuur 1.** Allergie als uiting van erfelijkheid en omgeving.



Naar Ober C. Genetics of atopy. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ (editors). Asthma. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. <sup>8</sup> Weergegeven met toestemming van de uitgever.

Dit proefschrift beschrijft onderzoek onder 200 families met astma (1259 personen). Dit zijn familieleden van 200 mensen met astma, die tussen 1962 en 1975 werden onderzocht in het toenmalig astmacentrum Beatrixoord in Haren. Tussen 1990 en 1999 zijn deze mensen opnieuw uitgezocht voor onderzoek, waarbij ook partners, kinderen, en eventueel partners van kinderen en kleinkinderen werden onderzocht. Bij alle familieleden werden vragenlijsten afgenomen, de longfunctie werd onderzocht en de overgevoeligheid van de luchtwegen (de bronchiale hyperreactiviteit) werd gemeten door inademing van steeds hogere concentraties histamine. Mensen met astma worden vaak benauwd van al heel lage concentraties van deze stof, terwijl mensen zonder astma hier niet benauwd van worden. Ook werden kenmerken van allergie gemeten: de totale hoeveelheid IgE in het bloed, specifieke IgE antilichamen tegen huisstofmijt, huidtesten, en het totaal aantal eosinofiele granulocyten in het bloed. Dit erfelijkheidsonderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met Prof. D.A Meyers en Prof. E.R. Bleecker, Wake Forest University, Winston-Salem, Verenigde Staten.

In dit proefschrift werd onderzocht in hoeverre de erfelijkheid bijdraagt aan deze allergische kenmerken. Onderzoek onder tweelingen toont aan dat astma voor een belangrijk deel erfelijk is, maar dat de omgeving ook meespeelt (deel 1). In ons eigen onderzoek bleek dat de erfelijke bijdrage het grootst was bij totaal IgE in het bloed (55%) en specifiek IgE voor huisstofmijt (57 %); voor specifiek IgE tegen de meest voorkomende allergenen was dit 41%; voor de hoeveelheid eosinofiele granulocyten in het bloed 30 %; voor huidtesten tegen huisstofmijt 29% en tenslotte voor huidtesten tegen de meest voorkomende allergenen 25% (deel drie).

Naast erfelijkheid is ook de omgeving belangrijk bij allergie. In deel twee van dit proefschrift wordt aangetoond dat de kans op allergie kleiner wordt naar mate de grootte van het gezin toeneemt; met andere woorden: hoe meer (oudere) broertjes en zusjes een kind heeft, hoe kleiner de kans op allergie. Het is van belang dat we dit effect konden opsporen bij kinderen van patiënten met (allergisch) astma. Het betekent namelijk dat omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen bij kinderen die een hoog risico op allergie hebben omdat het in de familie zit. Dit beschermende effect van de grootte van het gezin zou kunnen berusten op de mogelijkheid dat in grotere gezinnen meer infecties voorkomen, die de ontwikkeling van allergie afremmen. Dit wordt de 'hygiëne hypothese' genoemd. Als we beter leren begrijpen hoe dit effect precies werkt, zouden we dit misschien in de toekomst kunnen gaan gebruiken om allergie te voorkómen bij kinderen van allergische ouders.

### **Erfelijkheidsonderzoek**

---

De erfelijke informatie bij de mens bestaat uit 22 paar chromosomen en 1 paar geslachtschromosomen. De korte arm van een chromosoom heet p, de lange arm q (figuur 2). Chromosomen zijn opgebouwd uit lange strengen

basenparen; in totaal zijn er 3 miljard. Een paar procent van deze erfelijke informatie bestaat uit genen. Een gen is een pakketje erfelijke informatie dat de instructie bevat om een eiwit te maken. Volgens recente schattingen heeft de mens circa 30.000 tot 40.000 genen.<sup>9</sup> Een variant in een gen kan leiden tot een verandering in de activiteit of hoeveelheid van het genproduct en zo leiden tot ziekte.<sup>10</sup> De allergische ziekten astma, hooikoorts en atopisch eczeem worden genetisch complexe ziekten genoemd. Deze worden niet door één gen, maar door samenwerking van verschillende genen en omgevingsfactoren veroorzaakt. Tot de genetisch complexe ziekten horen frequente, vaak chronische ziekten zoals astma, hart -en vaatziekte en suikerziekte.

### **Op zoek naar genen voor allergie op het menselijk genoom**

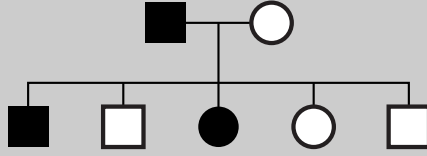
---

Voor het opsporen van genen voor allergie in de mens bestaan twee strategieën: 'positional cloning' en de kandidaat-gen methode. 'Positional cloning' is gebaseerd op het opsporen van genen met behulp van overervingsanalyses (figuur 2). Allereerst wordt binnen een familie bestudeerd welk chromosomaal gebied samen overerft met de ziekte (linkage-analyse). Daarna begint het tijdrovende proces om binnen dit gebied het verantwoordelijke gen, en de varianten in dit gen op te sporen die de ziekte veroorzaken. Anno 2001 verkeert veel genetisch onderzoek van allergie in dit laatste stadium. Linkage met allergie is gevonden en gerepliceerd op chromosoom 5q, 6p, 7q, 11q en 12q.<sup>5,11</sup> In deel 3 van dit proefschrift wordt linkage analyse van allergie in de 200 Nederlandse families beschreven. Aanwijzingen voor linkage met totaal serum IgE zijn gevonden op chromosomen 5q, 7q, en 12q (hoofdstuk 5). Tevens is linkage-onderzoek verricht van specifiek IgE, huidtesten en het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed (hoofdstuk 6). Er werden aanwijzingen gevonden dat de chromosomen 2q, 6p, 11q, 13q, 17q en 22q genen bevatten die verband houden met allergie. Nader onderzoek van het gebied op chromosoom 2 maakte het zeer waarschijnlijk, dat hier een allergie gen ligt (hoofdstuk 7). Het bleek dat in dit gebied op het tweede chromosoom het gen ligt voor CTLA-4 en voor CD28. Dit zijn belangrijke receptoren (ontvangststations) op afweercellen (T-cellen) die mede bepalen hoe sterk de afweerreactie van deze cellen is. Bepaalde varianten in dit CTLA-4 gen kwamen vaker voor bij mensen met allergie en astma vergeleken met niet allergische mensen. Dit gold niet voor CD28. Onze aanwijzingen dat CTLA-4 een allergie-gen is zullen in de toekomst nader onderzocht moeten worden in andere bevolkingen.

Opvallend is dat linkage-onderzoeken in verschillende bevolkingen niet dezelfde chromosomale gebieden vinden. Hier zijn drie verklaringen voor. Ten eerste verschilt de definitie van astma en allergie sterk tussen verschillende studies. Een tweede verklaring is genetische heterogeniteit; dit betekent dat in verschillende populaties andere genen belangrijk zijn. Ten derde zijn sommige studies te klein in omvang om alle linkage resultaten kunnen te bevestigen.

**Figuur 2.** 'Positional cloning'

**familie onderzoek**



**chromosoom**



Schaal: 10 tot 20 miljoen basenparen, 250-500 mogelijke genen

**chromosomaal gebied met kandidaat genen** (||||)



Schaal:  $\frac{1}{2}$  - 1 miljoen basenparen, 15-30 mogelijke genen

**mutatie in basenpaarvolgorde in een gen**



Schaal: duizend tot tienduizenden basenparen,

### Kandidaat-genen voor allergie

Een tweede strategie, de kandidaat-gen methode, heeft meer informatie opgeleverd over mogelijke allergie genen. Een kandidaat gen wordt gekozen omdat het binnen een chromosomaal gebied dat linkage vertoont ligt en/of omdat kennis over de oorzaken van allergie dit gen een waarschijnlijke kandidaat maakt om de ziekte te veroorzaken. Een hogere frequentie van een bepaalde variant in een gen bij een groep patiënten in vergelijking met een groep gezonde mensen betekent een associatie van deze variant met de ziekte. Een associatie is geen bewijs dat het ook de oorzaak van de ziekte is, omdat ook linkage disequilibrium (de veroorzakende variant ligt in erg dicht in de buurt van de onderzochte variant en komt daarom vaak samen voor in de bevolking) en populatie stratificatie (de groepen van patiënten en gezonde controles zijn verschillend samengesteld qua etnische achtergrond) hieraan ten grondslag kan liggen. Voordat geaccepteerd is dat een variant in een gen een oorzaak van allergie is, moet aan vier criteria worden voldaan: (1) Het gen ligt in een chromo-

somaal gebied van linkage; (2) een variant in het gen is geassocieerd met allergie; (3) de variant in het gen verandert de functie of de hoeveelheid van het genproduct en (4) de functie van het gen is biologisch plausibel voor de ontwikkeling van allergie.

In de literatuur verschijnen vele associaties van varianten in kandidaatgenen met allergie. In dit proefschrift wordt kandidaat-gen onderzoek van vijf genen beschreven: Naast CTLA-4 en CD28 zijn dit CD14, IL-13 en de IL4-receptor. Deze laatste drie zullen hieronder verder besproken worden.

#### **CD14**

Dit is een receptor (ontvangststation) voor lipopolysachariden, dit zijn stoffen die zich bevinden in de wanden van bacteriën. CD14 bevindt zich op de buitenkant van verschillende bloedcellen die belangrijk zijn bij de afweer, deze bloedcellen worden monocyten, macrofagen en neutrofiële granulocyten genoemd. Ook is er een oplosbare vorm in het bloed. CD14 werd als kandidaat gen voor allergie onderzocht vanuit de hygiëne hypothese, die veronderstelt dat infecties de ontwikkeling van allergie onderdrukken. Men onderzocht het promoter gebied, dit is de DNA volgorde die voorafgaat aan het gen zelf en die de mate van de productie van het gen reguleert. In dit promoter gebied vond men een variant die was geassocieerd met het aantal positieve huidtesten en een hoog totaal serum IgE spiegel in een groep allergische kinderen in de Verenigde Staten.<sup>14</sup> Deze invloed van CD14 op de ernst van allergie werd bevestigd in ons onderzoek in hoofdstuk 8.<sup>15</sup> Het bleek dat mensen met twee C varianten op plaats -159 in dit gen een ernstiger vorm van allergie hadden dan mensen met twee T varianten. Bovendien hadden ze vaker hooikoorts en neusallergie.

#### **Interleukine 4**

Interleukine 4 (IL-4) is een eiwit en het speelt een belangrijke rol bij de productie van IgE. Allereerst zet IL-4 witte bloedcellen, B cellen, aan tot het maken van IgE. Daarnaast beïnvloedt IL-4 de afweerreactie zo, dat er meer cellen komen die allergie bevorderen, deze afweercellen worden Th2 lymfocyten genoemd. Th2 lymfocyten kenmerken zich door de productie van signaal stoffen die ontsteking bevorderen, zoals IL-4, IL-5 en IL-13. In de promoter regio van het IL-4 gen ligt een variant die in sommige studies een verband heeft met de totale hoeveelheid IgE in het bloed. Deze associatie is echter niet aanwezig in alle bevolkingsgroepen die onderzocht zijn, getuige het verschijnen van veel studies met een negatief resultaat.<sup>5</sup>

#### **Interleukine 13**

Dit kan evenals IL-4 B-cellen aanzetten tot IgE productie. Daarnaast suggereert onderzoek in een muismodel voor astma dat IL-13 ook een belangrijke rol speelt in de aanzet van ontstekingsreacties in de luchtwegen van astmapatiënten.<sup>16</sup> Het gen van IL-13 kent één variant die leidt tot een aminozuur volgorde verandering en verschillende varianten in het promo



ter gebied. Het afgelopen jaar verschenen vier studies die een rol voor een of meer varianten in dit gen beschrijven met allergisch astma<sup>17,18</sup>, totaal IgE in het bloed<sup>19</sup>, en allergisch eczeem.<sup>20</sup> Tevens toonde Van der Pouw Kraan et al. aan dat één van de promotor varianten mogelijk de hoeveelheid IL-13 beïnvloedt.<sup>17</sup> In hoofdstuk 9 van dit proefschrift wordt een nadere analyse van IL-13 besproken. Allereerst is het gen dat voor IL-13 codeert geanalyseerd op de aanwezigheid van andere varianten. Er werden een aantal nieuwe varianten gevonden. Vervolgens werd in ons onderzoek aangetoond dat bepaalde varianten in het IL-13 gen vaker voorkomen bij mensen met astma en allergie vergeleken met mensen zonder astma. Dit is een sterke aanwijzing dat IL-13 belangrijk is voor de ontwikkeling van astma.

#### **De $\alpha$ -keten van de IL-4 receptor (IL4R $\alpha$ )**

Deze vormt samen met een andere IL-4 receptor keten, de IL-4R $\gamma$  keten, het ontvangststation voor IL-4. Samen met de IL-13 receptor  $\alpha 1$  of  $\alpha 2$  keten vormt dezelfde IL4R $\alpha$  de receptor voor IL-13. Verschillende varianten beïnvloeden mogelijk de sterkte van het signaaloverbrenging van deze receptor. Deze varianten zijn alleen of in combinatie bestudeerd en bleken geassocieerd met allergisch astma, totaal en specifiek serum IgE.<sup>21</sup> In hoofdstuk 10 wordt de associatie van allergie met een aantal varianten in het IL-4R gen beschreven. Tevens bleek dat mensen die zowel drager zijn van de astma variant in IL-13 als de allergie varianten in IL-4R maar liefst een vijf keer grotere kans te hebben om astma te krijgen in vergelijking met mensen die deze varianten niet dragen. Dit vormt een sterke aanwijzingen voor de samenwerking van deze twee genen in de ontwikkeling van astma. Op dit moment worden medicijnen ontwikkeld dit IL4/IL13-IL4R pad selectief te remmen. We bevelen daarom aan het effect van deze nieuwe medicijnen allereerst te bestuderen bij mensen die drager zijn van deze varianten in het IL-4R en IL-13 gen. Het zou kunnen dat deze mensen hier bij uitstek baat bij hebben.

#### **Functie van allergie en astma genen**

---

De  $\beta_2$ -adrenerge receptor is het ontvangststation voor veel bij astma gebruikte luchtwegverwijders, de bèta mimetica zoals salbutamol. Er zijn coderende varianten in dit gen bekend, die mede het korte en lange termijn effect van deze medicijnen lijken te bepalen. In deel 5 van dit proefschrift wordt een onderzoek beschreven naar de mogelijke functie van varianten in de  $\beta_2$ -adrenerge receptor. Dit onderzoek heeft als doel de werking te vinden van genen die eerder een associatie vertoonden. Dit onderzoek werd uitgevoerd samen met de Universiteit van Nottingham (prof I.P. Hall) en de Unversiteit van Aberdeen (prof B. Lipworth). Er werden een aantal nieuwe promotor varianten bestudeerd, die vaak bleken voor te komen met de varianten in de receptor. De aanwezigheid van deze varianten maakte niet uit voor het aantal  $\beta$ -receptoren op bloedcellen en ook niet voor de mate waarin deze cellen een signaal-stof (cAMP) produceren na stimulering van deze receptoren.

Genetisch onderzoek van allergie bevindt zich momenteel in de fase van wetenschappelijk onderzoek en heeft nog niet de weg gevonden naar de spreekkamer. Wat zijn mogelijkheden van erfelijkheidsonderzoek voor diagnostiek en behandeling in de praktijk?

### **Diagnostiek**

Het is de vraag of genetisch onderzoek een plaats zal krijgen in de diagnostiek van allergische ziektes. Omdat allergie en astma veel voorkomen in de bevolking mag men verwachten dat ook de genen voor deze ziekten veel voorkomen. Door de hoge frequentie van een risico-variant in de bevolking (bij voorbeeld 30%) kan een bepaalde genetische variant sterk bijdragen aan de ziekte op bevolkingsniveau. Als het hebben van deze genvariant een twee keer hogere kans op de ziekte geeft vergeleken met mensen die deze variant niet dragen, dan kan deze genvariant 23.1 % van de ziekte op bevolkingsniveau verklaren. Zal de vaststelling van deze variant ook kunnen helpen bij de diagnose van astma op individueel niveau? In hetzelfde voorbeeld bedraagt de kans dat iemand de ziekte krijgt bij het hebben van deze genvariant slechts 7.7%.<sup>24</sup> De diagnostische bijdrage van varianten met een hoge frequentie in de bevolking en een gering risico op ziekte zal dus laag zijn voor het vaststellen van een ziekte op individueel niveau. Of het vaststellen van meerdere genvarianten, zoals in ons onderzoek werden gevonden voor IL-13 en IL-4R, voldoende voorspellend zal zijn voor het vaststellen van een risicogroep en om bij deze groepen vervolgens preventieve maatregelen ten nemen is vooralsnog onduidelijk.

### **Behandeling**

De hoofdreden van de speurtocht naar genen voor ziekten is het vinden van erfelijke oorzaken die bijdragen aan een beter begrip van de oorsprong van de ziekte. Omdat de functie van de meerderheid van de genen niet bekend is, lijkt dit een aantrekkelijke optie. Een recent onderzoek naar een gen dat suikerziekte zou kunnen veroorzaken illustreert dit. Dit is de eerste publicatie over een gen dat is gevonden met behulp van 'positional cloning' en –indien gerepliceerd- opent deze ontdekking een nieuwe richting in het onderzoek naar de oorzaken van diabetes mellitus type II.<sup>25</sup> Met de voltooiing van het Human Genome Project, nu gepland in 2003, zal in de komende jaren de basenpaarvolgorde van het menselijk genoom bekend worden, waarna de grote uitdaging volgt om functie van genen en de rol bij ziekte op te helderen.

Een tweede veld van onderzoek vormt de farmacogenetica, dat de rol van de erfelijkheid bestudeert in de reactie op medicijnen. Dit gaat zowel om het vóórkomen van bepaalde genetische varianten bij mensen die niet beter worden van een behandeling, als ook het bestuderen van risico-genen voor het krijgen van ernstige bijwerkingen op medicijnen. Op het gebied van astma zijn inmiddels verschillende genen bestudeerd voor wat betreft

hun rol in de reactie op behandeling: de  $\beta_2$ -adrenerge receptor<sup>26</sup> en het 5-lipoxygenase gen (ALOX-5).<sup>27</sup> In dit laatste onderzoek bleek dat patiënten met astma die drager waren van een mutatie in dit ALOX-5 gen niet verbeterden in longfunctie na gebruik van een experimentele 5-lipoxygenase remmer. Dit in tegenstelling tot patiënten met astma met de normale variant in dit gen, die na 64 dagen gebruik gemiddeld 18.8 % verbeterden met de FEV<sub>1</sub>, dit is de hoeveelheid lucht die men in 1 seconde kan uitblazen en is een maat om luchtwegvernauwing aan te geven.<sup>27</sup> Indien nieuw farmacogenetisch onderzoek, bijvoorbeeld naar resistentie tegen ontstekingsremmers (corticosteroiden) laat zien dat genetische variatie fors bijdraagt aan reactie op behandeling, zal dit snel zijn weg kunnen vinden naar de klinische praktijk.<sup>28</sup>

Tenslotte lijkt genterapie nog ver buiten beeld. De reden hiervoor is niet alleen de methodologische problemen van genterapie (lage effectiviteit, soms fatale bijwerkingen), maar ook het feit dat bij complexe genetische aandoeningen meerdere genen en omgevingsfactoren samenwerken. Dit maakt toepassing van genterapie onwaarschijnlijk.<sup>29</sup>

## Conclusies

---

Bij de ontwikkeling van allergische ziekten spelen genetische factoren een belangrijke rol, in samenwerking met omgevingsfactoren. Genetisch onderzoek heeft tot nu toe wel gebieden op het menselijk genoom geïdentificeerd die zeer waarschijnlijk allergie genen bevatten (chromosomen 2, 5, 6, 7, 11 en 12), maar het is nog niet duidelijk welke genen dit precies zijn. Uit kandidaat-gen onderzoek volgt dat varianten in de genen die coderen voor CTLA-4, IL-13, IL-4R $\alpha$ , CD14 wellicht van belang zijn. Toch zal hier nog veel onderzoek naar moeten gebeuren. Genetisch onderzoek van astma en allergie heeft nog niet de weg gevonden naar de klinische praktijk. Voordat dit het geval is, moeten eerst nog een aantal belangrijke vragen beantwoord worden:

- In welke mate draagt een bepaalde variant in een gen bij tot allergische ziekten? Zijn er verschillende genen voor de verschillende allergische ziekten? Is er een toepassing in diagnostiek op individueel of groepsniveau?
- Is er een samenwerking van een bepaalde variant in een gen met andere genetische of omgevingsfactoren?
- Is er een relatie tussen bepaalde varianten in een gen met de reactie op behandeling?

In de komende jaren zal binnen dit onderzoeksgebied een grote uitdaging zijn om deze vragen te ontrafelen, zodat op den duur toepassingen van erfelijkheidsonderzoek beschikbaar kunnen komen voor de patiënt met een allergische ziekte.

## Dankwoord

---

Het genetisch onderzoek in dit proefschrift over astma en allergie werd uitgevoerd in het Academisch Ziekenhuis Groningen en Academisch Revalidatie centrum Beatrixoord in Haren en is ondersteund door het Nederlands Astma Fonds, AF 95.09 en AF 32.98.48.

## References

- 1 Wiener AS, Zieve I, Fries JH. The inheritance of allergic disease. *Ann.Eugenics* 1936;7:141-62.
- 2 Salter,H.H. On asthma: its pathology and treatment. Second edition. London: John Churchill and sons. 1868;
- 3 Cooke RA, Vanderveer Ajr. Human sensitization. *J.Immunol.* 1916;1:201-39.
- 4 Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch.Dis.Child* 1992;67(8):1018-22.
- 5 Koppelman GH, Meijer GG, Bleecker ER, et al. Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, editors.Asthma. 4 ed. London: Arnold; 2000; 7, Genetics of asthma. p. 146-74.
- 6 Lichtenstein P, Svartengren M. Genes, environments, and sex: factors of importance in atopic diseases in 7-9-year-old Swedish twins. *Allergy* 1997;52(11):1079-86.
- 7 Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever - a Finnish nationwide study of adolescent twins and their parents. *Allergy* 1998;53:885-90.
- 8 Ober C, Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, editors.Asthma. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; 11, Genetics of atopy. p. 129-44.
- 9 Venter JC, Adams MD, Myers EW, Pi PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-1351.
- 10 Breuning MH, Bakker E. Van gen naar ziekte: basisbegrippen. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 2000;144(36):1725-8.
- 11 Wjst M, Immervoll T. An Internet linkage and mutation database for the complex phenotype asthma. *Bioinformatics.* 1998;14(9):827-8.
- 12 Ravetch JV. Atopy and Fc receptors: mutation is the message? *Nature Genetics* 1994;7:117-8.
- 13 Furumoto Y, Hiraoka S, Kawamoto K, Masaki S, Kitamura T, Okumura K, Ra C. Polymorphisms in FcepsilonRI beta chain do not affect IgE-mediated mast cell activation. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 2000;273(2):765-71.
- 14 Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 1999;20:976-83.
- 15 Koppelman GH, Reijmerink NE, Stine OC, et al. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Respir.Crit Care Med.* 2001;163:965-969.
- 16 Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, Zhang Y, Elias JA. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin.Invest* 1999;103(6):779-88.

- 17 van der Pouw Kraan TCTM, van Veen A, Boeije LCM, van Tuyl SAP, de Groot ER, Stapel SO, Bakker A, Verweij CL, Aarden LA, van der Zee JS. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes and Immunity* 1999;1(1):61-5.
- 18 Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao PS, Ohshima K, Umeshita R, Abe Y, Braun S, Yamashita T, et al. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol.Genet* 2000;9(4):549-59.
- 19 Graves PE, Kabesch M, Halonen M, Holberg CJ, Baldini M, Fritzsche C, Weiland SK, Erickson RP, von Mutius E, Martinez FD. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin.Immunol.* 2000;105(3):506-13.
- 20 Liu X, Nickel R, Beyer K, Wahn U, Ehrlich E, Freidhoff LR, Bjorksten B, Beaty TH, Huang SK. An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS- 90). *J Allergy Clin.Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):167-70.
- 21 Shirakawa T, Deichmann KA, Mao XQ, Adra CN, Hopkin JM. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunology today* 2000;21(2):60-4.
- 22 Mao XQ, Shirakawa T, Yoshikawa T, Yoshikawa K, Kawai M, Sasaki S, Enomoto T, Hashimoto T, Furuyama J, Hopkin JM, et al. Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema. *Lancet* 1996;348(9027):581-3.
- 23 Tanaka K, Sigiura H, Uehara M, Sato H, Hashimoto-Tamaoki T, Furuyama J. Association between mast cell chymase genotype and atopic eczema: comparison between patients with atopic eczema alone and those with atopic eczema and atopic respiratory disease. *Clin.Exp.Allergy* 1999;29:800-3.
- 24 Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *N.Engl.J Med.* 2000;343(2):141-4.
- 25 Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, Hinokio Y, Lindner TH, Mashima H, Schwarz PE, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat.Genet* 2000;26(2):163-75.
- 26 Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, Arnold K, Ruano G, Liggett SB. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2000;97(19):10483-8.
- 27 Drazen JM, Yandava C, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, Israel E, Schork NJ, Silverman ES, Katz DA, et al. Pharmagenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nature Genetics* 1999;22:168-70.
- 28 Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. *Eur.Respir.J* 2000;15(3):449-51.
- 29 Barnes PJ. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin.Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):5-16.
- 30 Forrest S, Dunn K, Elliott K, Fitzpatrick E, Fullerton J, McCarthy M, Brown J, Hill D, Williamson R. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin.Immunol.* 1999;104(5):1066-70.

