



Δημοκρίτειο
Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής

Πανεπιστήμιο Κρήτης
Τμήμα Ιατρικής



Διαπανεπιστημιακό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Κλινική Φαρμακολογία – Θεραπευτική

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των πολυμορφισμών της
συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) σε ασθενείς με
θεραπεία για βρογχικό άσθμα

Αλεξανδρούπολη
2014

Μαργαρίτα Διαμαντοπούλου
Ιατρός

Άσθμα

Ορισμός:

- ❑ Χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών στην οποία πολλά κύτταρα και κυτταρικά στοιχεία παίζουν ρόλο
- ❑ Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί αύξηση στην υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών → υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, συσφικτικού άλγους στο στήθος και βήχα, ιδιαίτερα τη νύκτα ή νωρίς το πρωί
- ❑ Τα επεισόδια, συνήθως, συνδέονται με εκτεταμένη αλλά μεταβαλλόμενη απόφραξη της ροής του αέρα μέσα στον πνεύμονα, συχνά, αναστρέψιμη είτε αυτόματα είτε με θεραπεία

(GINA)

Άσθμα

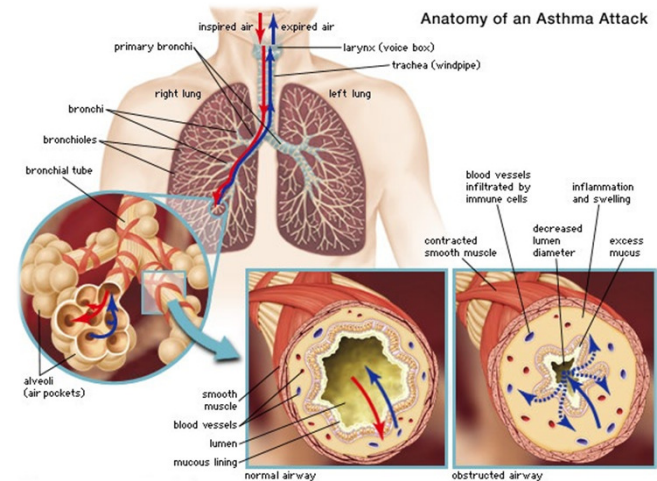
Πολυπαραγοντική Νόσος

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

- Αλλεργιογόνα
- Λοιμώξεις
- Κάπνισμα
- Ρύπανση, κ.ά.

Παράγοντες ξενιστή

- Γενετικοί
- Φύλο
- Παχυσαρκία



Άσθμα

- ❑ Επιπολασμός: 1-16% του πληθυσμού, αναλόγως τη γεωγραφική περιοχή
- ❑ Εμφανίζεται <25 έτη αλλά και σε οποιαδήποτε δεκαετία της ζωής
- ❑ Είναι η πιο συχνή χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας, της εφηβείας και της ενήλικης ζωής
 - ❑ Πλέον σημαντική νόσος και των ηλικιωμένων
- ❑ Μεγάλο κόστος στις επισκέψεις για ιατρική φροντίδα ή φάρμακα του άσθματος

Γενετική του άσθματος

Λειτουργικές κατηγορίες γονιδίων που σχετίζονται με το άσθμα	
Th2 μεσολαβούμενες κυτταρικές αποκρίσεις	GATA3, IL-4, STAT6, IL-13 FcεR1, IL-12B, IL-4RA, TBX21
Φλεγμονή	IL-18, IL-18R1, ALOX-5, TNFα, C4 συνθάση λευκοτριενίων
Περιβαλλοντική ευαισθητοποίηση, υποδοχείς έμφυτης ανοσίας για μικρόβια	CD14, TLR-4, TLR-10, TLR-2, TLR-6 NOD1 / CARD4, HLA τάξης II γονίδια
Βρογχόσπασμος	CHRNA3/5, NOS1 , PDE4D
Δυσλειτουργία επιθηλιακού φραγμού	FLG, CC16, DEFB1, χημοκίνες CCL-5, 11, 24, 26

NOS Γονίδια

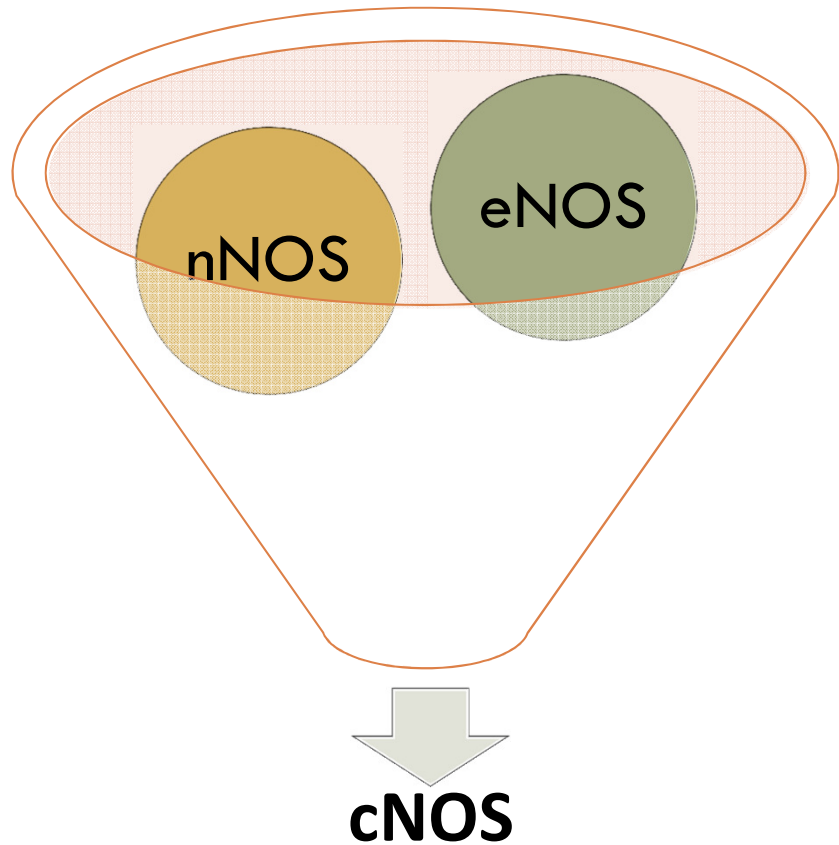


- ❑ Μελετάται η συμμετοχή τους στην παθοφυσιολογία του άσθματος και άλλων παθήσεων
- ❑ Τρία είδη: **NOS1, NOS2, NOS3**
- ❑ Εδράζονται στα χρωμοσώματα 12, 17 και 7 αντίστοιχα
- ❑ Κωδικοποιούν τις τρεις ισομορφές της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS)

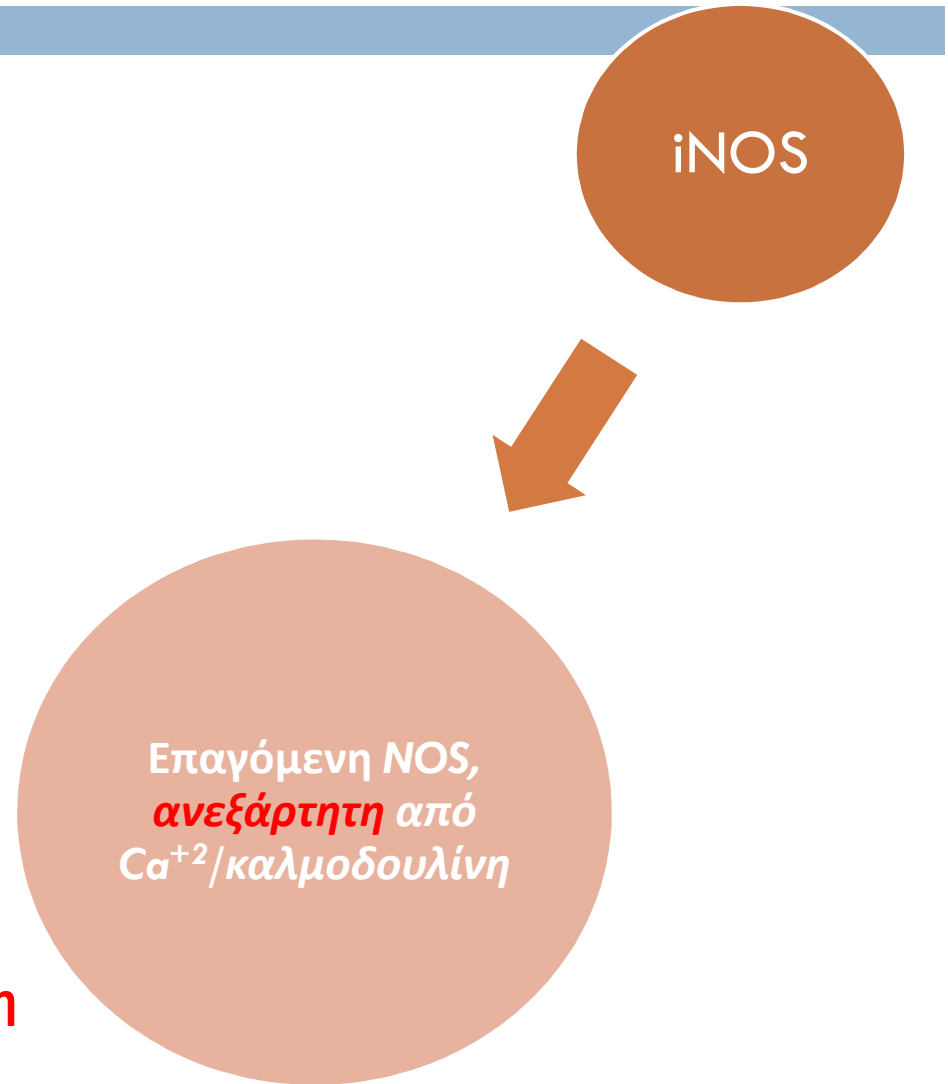
Συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS)

- Τρεις ισομορφές
 - **NOS1** ή **nNOS**, εκφράζεται, κυρίως, στους νευρώνες
 - **NOS2** ή **iNOS**, εκφράζεται στα μακροφάγα, επάγεται σε πολλά διαφορετικά κύτταρα
 - **NOS3** ή **eNOS**, εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Και οι τρεις ισομορφές εκφράζονται στον αεραγωγό
- Υπεύθυνη για την παραγωγή ενδογενούς NO από την L-αργινίνη

Συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS)



Δομική μη επαγόμενη NOS, **εξαρτώμενη**
από Ca^{+2} /καλμοδουλίνη



Μονοξείδιο του αζώτου (NO)

- Ενδογενές μόριο, στους πνεύμονες δρα ως αγγειοδιασταλτικό, βρογχοδιασταλτικό, νευροδιαβιβαστής, σημαντικός μεσολαβητής στη φλεγμονώδη απάντηση
- Η μέτρηση του εκπνεόμενου NO (FE_{NO}) αποτελεί μη επεμβατικό δείκτη για την εκτίμηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής του αεραγωγού
- **↑** FE_{NO} στο άσθμα
 - σε μη καπνιστές και σε απουσία θεραπείας με ICS
- Υψηλά επίπεδα FE_{NO} σχετίζονται, συνήθως, με καλή ανταπόκριση στα στεροειδή
- Μέτρηση FE_{NO} : κλινική διαχείριση άσθματος

DNA Πολυμορφισμοί

- Αποτελούν μία διαφορά στην αλληλουχία DNA συγκρινόμενη με ένα πρότυπο αναφοράς η οποία είναι παρούσα τουλάχιστον στο 1-2% του πληθυσμού
- Οι πολυμορφισμοί μπορεί να αφορούν μία βάση (SNPs) έως εκατοντάδες βάσεων
- Οι πολυμορφισμοί μπορεί να έχουν ή να μην έχουν επιρροή στον φαινότυπο



Υλικό και Μέθοδος

Υλικό και Μέθοδος

- Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν άρθρα από τη διεθνή βιβλιογραφία
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>



Αποτελέσματα

Αποτελέσματα

NOS1 πολυμορφισμοί

Πολυμορφισμός (GT)n – εσώνιο 2

Ερευνητές	Πληθυσμός	Ηλικιακή ομάδα	Συσχέτιση
Gao et al., 2000	Βρετανοί	Ενήλικες	Άσθμα Όχι ατοπία
Shao et al., 2004	Ιάπωνες	Ενήλικες Παιδιά	Άσθμα
Wang et al., 2010	Ταϊβανέζοι	Παιδιά	Όχι άσθμα Όχι αλλεργικούς φαινότυπους

Πολυμορφισμός (CA)_n – εξώνιο 29

Ερευνητές	Πληθυσμός	Ηλικιακή ομάδα	Συσχέτιση
Grasemann et al., 2000	Καυκάσιοι, ΗΠΑ	Ενήλικες	Άσθμα
Martinez et al., 2007	Κολομβιανοί	Ενήλικες	Άσθμα Ολική-ειδική IgE
Wang et al., 2010	Ταϊβανέζοι	Παιδιά	Όχι άσθμα Όχι αλλεργικούς φαινότυπους
Salam et al., 2011	Ισπανοί Άλλοι	Παιδιά	Όχι FE_{NO}

Πολυμορφισμός (AAT)_n – εσώνιο 20

Ερευνητές	Πληθυσμός	Ηλικιακή ομάδα	Συσχέτιση
<u>Wechsler et al.,</u> 2000	Μεικτός, ΗΠΑ	Ενήλικες	FE _{NO}
<u>Sullivan et al.,</u> 2001	Αφρικανοί Αμερικανοί	Παιδιά	FE _{NO} (σε Δκ νόσο με ΟΘΣ)
<u>Ali et al.,</u> 2003	Αυστραλοί	Παιδιά	Όχι FE_{NO} Ατοπία
<u>Leung et al.,</u> 2005	Χονγκ Κονγκ	Παιδιά	Όχι FE_{NO} Όχι άσθμα Όχι ατοπία Ολική IgE
Duckworth et al., 2007	Αφρο - αμερικανοί	Παιδιά	Κίνδυνο για ΟΘΣ (σε Δκ νόσο)
<u>Spanier et al.,</u> 2010		Παιδιά	Όχι FE_{NO} Όχι περιβάλλον- FE _{NO}
<u>Wang et al.,</u> 2010	Ταϊβανέζοι	Παιδιά	Άσθμα Περιβάλλον, ολική IgE
<u>Salam et al.,</u> 2011	Ισπανοί, Άλλοι	Παιδιά	Όχι FE_{NO}

Πολυμορφισμός C5266T – εξώνιο 27

Ερευνητές	Πληθυσμός	Ηλικιακή ομάδα	Συσχέτιση
Grasemann et al., 1999	Καυκάσιοι	-----	Άσθμα
Immervoll et al., 2001	Οικογένειες Καυκάσιων	Ενήλικες Παιδιά	Όχι άσθμα Ολική IgE
Holla et al., 2004	Τσέχοι	Ενήλικες	Όχι άσθμα, αλλεργικές παθήσεις Ολική IgE
Leung et al., 2005	Κινέζοι	Παιδιά	Όχι άσθμα Όχι ατοπία, FE _{NO} Ολική /ειδική IgE
Martinez et al., 2007	Κολομβιανοί	Ενήλικες	Όχι άσθμα Όχι ολ.IgE
Lu et al., 2009	Κινέζοι	Παιδιά	Όχι άσθμα

Αποτελέσματα



NOS2 πολυμορφισμοί

Πολυμορφισμός (CCTTT)_n – Υποκινητής NOS2

Ερευνητές	Πληθυσμός	Ηλικιακή ομάδα	Συσχέτιση
<u>Salam et al., 2011</u>	Ισπανοί-Άλλοι	Παιδιά	Όχι FE_{NO}
<u>Pascual et al., 2008</u>	Λευκοί (Ισπανία)	Ενήλικες	Όχι άσθμα Ρινικοί πολύποδες Μη ατοπικό άσθμα
<u>Batra et al., 2007</u>	Ινδο-Ευρωπαίοι	Οικογένειες (Ενήλικες, Παιδιά)	Όχι άσθμα Όχι αριθμό ηωσινόφιλων Ολική IgE
<u>Leung et al., 2006</u>	Κινέζοι	Παιδιά	Άσθμα Όχι FE_{NO} Όχι ατοπία Όχι αεροαλλεργιογόνα
<u>Holla et al., 2006</u>	Τσέχοι	Ενήλικες	Όχι άσθμα Όχι ατοπία
<u>Konno et al., 2001</u>	Ιάπωνες	Ενήλικες	Όχι άσθμα Όχι ολική IgE Ατοπία

Αποτελέσματα



NOS3 πολυμορφισμοί

Πολυμορφισμός G894T – εξώνιο 7

Ερευνητές	Πληθυσμός	Ηλικιακή ομάδα	Συσχέτιση
<u>Iordanidou et al., 2012</u>	Έλληνες (Καυκάσιοι)	Παιδιά	Όχι άσθμα, <u>Απάντηση σε ICS+LABA</u>
<u>Spanier et al., 2007</u>	Αφροαμερικανοί Καυκάσιοι κ.ά.	Παιδιά	Όχι FE_{NO} FE _{NO} με νικοτίνη
<u>Djidjik et al., 2007</u>	Αλγερινοί	Παιδιά	Όχι άσθμα/ρινίτιδα
<u>Holla et al., 2008</u>	Τσέχοι	Ενήλικες	Όχι ολική/ειδ. IgE Όχι άσθμα
<u>Leung et al., 2005</u>	Κινέζοι	Παιδιά	Όχι άσθμα Όχι FE_{NO} Όχι ατοπία,
<u>van's Gravesande et al., 2003</u>	Καυκάσιοι	Ενήλικες	FE _{NO} Όχι άσθμα
<u>Holla et al., 2002</u>	Τσέχοι	Ενήλικες	Όχι άσθμα Όχι ατοπία
<u>Gao et al., 2000</u>	Βρετανοί	Ενήλικες	Όχι άσθμα Όχι IgE

Πολυμορφισμός C786T υποκινητή

Ερευνητές	Πληθυσμός	Ηλικιακή ομάδα	Συσχέτιση
Iordanidou et al., 2012	Έλληνες (Καυκάσιοι)	Παιδιά	Όχι άσθμα, Όχι απάντηση σε ICS+LABA
Djidjik et al., 2007	Αλγερινοί	Παιδιά Ενήλικες	Άσθμα/ρινίτιδα (ειδικά στα θήλεα) Όχι ολική/ειδ. IgE
Holla et al., 2008	Τσέχοι	Ενήλικες	Όχι άσθμα
Holla et al., 2006	Τσέχοι	Ενήλικες	Άσθμα στους άρρενες Όχι άσθμα, αλλεργικές παθήσεις
Duckworth et al., 2007	Αφροαμερικανοί	Παιδιά	Όχι κίνδυνος για οξύ θωρακικό σύνδρομο (σε Δκ: νόσο)

Πολυμορφισμός 27bp επαναλήψεων – εσώνιο 4

Ερευνητές	Πληθυσμός	Ηλικιακή ομάδα	Συσχέτιση
<u>Salam et al.,</u> 2011	Ισπανοί Άλλοι	Παιδιά	Όχι FE_{NO}
<u>Holla et al.,</u> 2008	Τσέχοι	Ενήλικες	Όχι άσθμα
<u>Yanamandra et al.,</u> 2005	Καυκάσιοι Αφρο-αμερικανοί	-----	Όχι άσθμα
<u>Djidjik et al.,</u> 2007	Αλγερινοί	Ενήλικες Παιδιά	Όχι άσθμα/ ρινίτιδα Όχι ολική IgE, Ειδική IgE
<u>Yildiz et al.,</u> 2004	-----	Ενήλικες	Όχι άσθμα
<u>Holla et al.,</u> 2002	Τσέχοι	Ενήλικες	Όχι άσθμα, Ολική /ειδική IgE
Schuller et al., 2002	Τσέχοι	Παιδιά	Ανάγκη για θεραπεία με κορτικοστεροειδή
<u>Lee et al.,</u> 2000	Κορεάτες	Ενήλικες	Άσθμα Όχι βαρύτητα άσθματος



Συζήτηση

Συζήτηση

- ❑ Τα αποτελέσματα από τη βιβλιογραφία για κάποιους πολυμορφισμούς της NOS ήταν σε συμφωνία
- ❑ Για άλλους πολυμορφισμούς βρέθηκαν αντικρουόμενα



Διαφορετικός αριθμός δειγμάτων κάθε μελέτης
Μικρός αριθμός δειγμάτων μειώνει την αξιοπιστία

Συζήτηση



- Διαφορετικές εθνικότητες των πληθυσμών που μελετήθηκαν
 - Διαφορετικοί πληθυσμοί φέρουν διαφορετικά αλληλόμορφα
- Διαφορετικές ηλικιακές ομάδες
 - Άλλη η επίδραση των πολυμορφισμών σε παιδιά και ενήλικες?



Συμπεράσματα

Συμπεράσματα

- ❑ Τα NOS1, NOS2, NOS3 γονίδια συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του άσθματος
- ❑ Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό πολυμορφισμών για να καταλήξουμε σε πιο σαφή και ασφαλή συμπεράσματα
- ❑ Άσθμα: σύνθετη κληρονομικότητα
 - ❑ πολλαπλά γονίδια στην παθογένεση άσθματος
 - ❑ διαφορετικά γονίδια στις διαφορετικές εθνικότητες
- ❑ Πιθανόν στο μέλλον κάποιοι πολυμορφισμοί της NOS να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες σε άτομα με άσθμα (πχ για την ανταποκριση στη θεραπεία?)

