

ГЕНЕТИКА АТОПИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

М.Б. Фрейдин¹, Е.Ю. Брагина¹, Л.М. Огородова², В.П. Пузырев^{1,2}

¹ ГУ НИИ медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН, Томск, Россия,

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия,

e-mail: valery.puzurev@medgenetics.ru

В статье представлен обзор современных данных о наследственной основе атопии (предрасположенности к гиперпродукции IgE) и аллергических заболеваний (главным образом, бронхиальной астмы). Приведены обобщенные результаты картирования генов этих состояний, в том числе полученные с помощью полногеномных скрининговых исследований и позиционного клонирования. Представлены данные об исследованиях некоторых генов-кандидатов астмы и атопии (*FCER1B*, *IL4*, *IL5*, *IL4RA*, *GST* и т. д.) в разных популяциях.

Термин «атопия», или «странная болезнь», был впервые предложен А.Ф. Соса и Р.А. Кооке для обозначения семейных случаев бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита и атопического дерматита (АД), или экземы (Соса, Кооке, 1923). Сегодня под атопией понимают наследственную тенденцию к гиперпродукции иммуноглобулинов класса Е (IgE), которая лежит в основе целого ряда аллергических заболеваний. Наследственный характер этого состояния сам по себе свидетельствует о роли генетических факторов в его детерминации, хотя, конечно, не является достаточным доказательством. Однако многочисленные данные, полученные в близнецовых и эпидемиологических исследованиях, однозначно свидетельствуют о генетической предрасположенности к атопии, а современные геномные работы конкретизируют, какие именно наследственные факторы имеют для этого наибольшее значение.

Генетические исследования атопии сосредоточены в основном на наиболее социально значимых заболеваниях (БА и АД), а также на различного рода атопических признаках, таких, как уровень IgE, кожные аллергопробы, радиоаллергосорбентные тесты и т. д. Кроме того, имеются многочисленные работы по изучению наследственной основы специфических признаков атопических заболеваний, например, бронхиальной гиперреактивности при астме (Anderson, Cookson, 1999). Генетика ато-

пии – одно из наиболее активно эксплуатируемых направлений исследований мультифакторных заболеваний. Несмотря на присущие такому рода работам трудности (неоднозначность корреляции генотипа с фенотипом, важная роль этнической составляющей, сложности с универсальностью клинических описаний и т. д.), успехи в генетике атопии очень велики и высока согласованность результатов, полученных разными научными коллективами.

В статье представлены данные об успехах в раскрытии наследственной составляющей атопии и связанных с ней заболеваний, полученные с использованием всего арсенала современной генетики: позиционное и кандидатное картирование, анализ профилей экспрессии, исследования модельных животных.

Картирование генов астмы и атопии

В настоящее время в генетике человека практикуются два основных подхода к картированию генов распространенных заболеваний: позиционный и кандидатный подходы. Первый заключается в сканировании генома с помощью большого набора микросателлитных или однонуклеотидных полиморфных маркеров и в анализе сцепления без изначальной «привязки» к какому-то конкретному региону, суть второго подхода состоит в том, что анализ сцепления проводится в определенном участке,

где расположены известные гены-кандидаты заболевания или признака. Оба подхода имеют преимущества и недостатки, и наиболее точные результаты, по-видимому, можно получить при их совместном использовании.

К настоящему моменту опубликованы результаты 12 широкогеномных скрининговых исследований для атопии, АД и БА с тестированием большого количества маркеров, равномерно распределенных по всем хромосомам человека (Cookson, 2003). Кроме того, известно не менее двух-трех десятков анализов сцепления для этих состояний, выполненных для конкретных хромосомных регионов.

Согласно результатам этих работ, гены атопии и связанных с ней заболеваний расположены в основном в десяти участках генома человека (табл. 1). Для них показаны наибольшие значения LOD-баллов (показателей «за» сцепление) и высокая согласованность результатов в разных исследованиях.

Важно отметить ряд обстоятельств в связи с широкогеномными исследованиями атопии. Во-первых, наиболее высока повторяемость результатов этих работ для регионов 5q23-31,

6p21.1-p23, 11q13, 12q14-24.33 и 13q11-32. По-видимому, именно здесь расположены наиболее важные гены атопии. Во-вторых, имеет место этническая специфика в детерминации этого состояния, что доказывается различием некоторых участков сцепления в этнически дифференцированных популяциях. Эти различия могут лежать в основе межпопуляционной варибельности заболеваемости атопическими патологиями. В-третьих, подтверждается известная идея о различных молекулярных основах атопии и специфических признаков, свойственных конкретным атопическим заболеваниям. Например, локусы, сцепленные с БА или бронхиальной гиперреактивностью (повышенная чувствительность бронхов к констрикторным стимулам), в ряде случаев не проявляют сцепления с уровнем IgE и наличием специфической сенсибилизации по данным кожного тестирования.

Широкогеномный скрининг генов подверженности к БА и атопии проведен также у мышей, имеющих фенотипически сходные признаки (воспаление дыхательных путей, инфильтрацию эозинофилов, бронхиальную гиперреактивность). Показано сцепление «астмы»

Таблица 1

Хромосомные регионы, сцепленные с атопическими заболеваниями и признаками
(по: Cookson, 2003; Carroll, 2005)

Хромосомный регион	Наивысший LOD-балл	Этническая группа
2q33	2,30	Латиноамериканцы
5p15	2,15	Афро-американцы
5q23-31	3,56	Амиши, англичане, европеиды США и Австралии, японцы, гаттериты (изолированная религиозная группа в США), голландцы
6p21.1-p23	2,6	Колумбийцы, европеиды США и Австралии, голландцы, немцы
11q	4,38	Афро-американцы
11q13	9,35	Англичане, европеиды Австралии, немцы, японцы
12q14-24.33	3,3	Афро-карибы, амиши, европеиды США, латиноамериканцы, гаттериты, немцы, англичане
13q11-32	3,0	Немцы, шведы, европеиды США, англичане, японцы, французы
14q24	4,0	Исландцы
20p13	2,94	Европеиды США, англичане

с пятью генными локусами, четыре из которых соответствуют гомологичным хромосомным областям, где локализованы гены-кандидаты заболевания у человека: 5q31, 6p21, 12q22-24, 17q12-22 (Zhang *et al.*, 1999).

Сам по себе анализ сцепления не является завершающим этапом картирования генов мультифакторных заболеваний (МФЗ), поскольку всего лишь локализуется наиболее вероятный участок на хромосоме, где может быть расположен(ы) искомый ген(ы). Следующими этапами исследования по картированию с помощью позиционного подхода должны быть последовательное сужение региона с использованием дополнительных маркеров, поиск всех расположенных там генов, определение их изменчивости и, наконец, установление генных вариантов, имеющих значение в детерминации заболевания или признака.

С помощью именно такого исследования недавно был охарактеризован первый позиционно клонированный ген астмы *ADAM33* (Van Eerdewegh *et al.*, 2002). В этой работе проведен анализ сцепления в выборке sibсовых пар, больных БА, из США и Англии, выявивший потенциально важный регион на коротком плече 20-й хромосомы, где расположены около 40 генов. Анализ 135 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 23 из них показал наиболее существенную ассоциацию заболевания с вариантом гена *ADAM33*, который кодирует металлопротеазу, играющую важную роль в функционировании гладких мышц.

Кроме *ADAM33* сегодня известны еще три гена астмы и атопии, открытых с помощью позиционного клонирования: *PHF11* (13q14), *DPP10* (2q14) и *GPR4* (7p) (Gao, Huang, 2004). Функции этих генов точно не известны, но предположительно *PHF11* кодирует хроматин-зависимый транскрипционный регулятор, *DPP10* – сериновую протеазу, участвующую в метаболизме хемокинов, *GPR4* – рецептор еще неизвестного лиганда, имеющего важное значение в патогенезе астмы.

Гены-кандидаты астмы и атопии

Генетическим исследованиям МФЗ во многом способствует детальное описание патогенеза изучаемых болезней. Зная молекулярные

механизмы формирования заболеваний, можно наметить гены, белковые продукты которых имеют в этом наибольшее значение. Такие гены будут являться «кандидатами» на роль генов подверженности к заболеванию. Изучение их изменчивости в связи с патологическими состояниями позволит выявить наследственные молекулярные особенности, предрасполагающие к развитию болезни.

Молекулярные и клеточные механизмы реализации атопических состояний сегодня достаточно хорошо изучены. Важная роль здесь принадлежит цитокинам, ответственным за гуморальный иммунитет, факторам антигенного распознавания, рецепторам лимфоцитов, ферментам метаболизма воспалительных медиаторов и т. д. Соответственно можно выделить несколько групп генов-кандидатов, которые могут быть важны в развитии атопии и связанных с ней заболеваний: 1) гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа (*IL4*, *IL5*, *IL13*, *HLA-DR*, *TCRA* и т. д.); 2) гены метаболизма медиаторов воспаления и сопутствующих факторов (*LTC4S*, *PAFAH*, *NOS3* и т. д.); 3) гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления (*IL4RA*, *HTR2A*, *ABRB2*, *FCER1B* и т. д.); 4) гены факторов транскрипции (*STAT6*, *JAK1*, *JAK3*, *NFYB* и т. д.); 5) другие гены (*GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2E1*, *NAT2*, *SLC11A1* и т. д.).

О количестве генов, вовлеченных в развитие атопических заболеваний, можно только предполагать, однако одно из недавних исследований дает ключ к решению этого вопроса. С помощью технологии микрочипов был оценен профиль экспрессии примерно 40 тыс. анонимных последовательностей в легочной ткани обезьян с «атопической астмой» после экспозиции животных аллергенами (Zou *et al.*, 2002). Установлены изменения в уровне экспрессии более чем в 2,5 раза для 169 последовательностей, в том числе 149 из них, соответствующих известным генам. Таким образом, возможное число наиболее существенных генов атопии не превышает 150.

К настоящему моменту опубликованы исследования ассоциаций атопии примерно с 80 генами-кандидатами, практически для половины из них получены согласованные, воспроизводимые результаты (табл. 2).

Представим вкратце результаты исследова-

Таблица 2

Гены, для которых показана ассоциация с атопическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
1	2	3
<i>Гены цитокинов и факторов антигенного распознавания</i>		
<i>IL1A</i> (интерлейкин-1 α)	БА	Adjers <i>et al.</i> , 2004
<i>IL4</i> (интерлейкин-4)	БА, общий и специфический IgE, АД	Rosenwasser <i>et al.</i> , 1995; Sandford <i>et al.</i> , 2000
<i>IL13</i> (интерлейкин-13)	БА, АД, общий IgE	van der Pouw Kraan, 1999, Graves, 2000; He <i>et al.</i> , 2003
<i>IL17F</i> (интерлейкин-17)	БА	Ramsey <i>et al.</i> , 2005
<i>CSF2</i> (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)	БА	Hoffjan <i>et al.</i> , 2004
<i>TNFA</i> (фактор некроза опухолей- α)	БА	Sandford <i>et al.</i> , 2004
<i>LTA</i> (лимфотоксин- α)	БА	Moffatt, Cookson, 1997
<i>RANTES</i> (хемокин)	БА, АД	Nickel <i>et al.</i> , 2000, Fryer <i>et al.</i> , 2000b
<i>MCC</i> (химаза тучных клеток)	Экзема, общий IgE	Tanaka <i>et al.</i> , 1999
<i>CC16</i> (утероглобин)	БА	Laing, 1998
<i>TGFB1</i> (трансформирующий фактор роста-1 β)	БА	Hoffjan <i>et al.</i> , 2004
<i>TLR4</i> (Toll-like рецептор 4)	БА	Fageras Bottcher <i>et al.</i> , 2004
<i>HLA-DQ/DR</i> , <i>HLA-G</i> (антигены гистосовместимости)	Специфический IgE, БА, бронхиальная гиперреактивность	Moffatt, Cookson, 1996, Nicolae <i>et al.</i> , 2005
<i>CD14</i> (рецептор лимфоцитов)	Общий IgE	Baldini <i>et al.</i> , 1999
<i>TCR</i> (Т-клеточные рецепторы)	Специфический IgE	Moffatt <i>et al.</i> , 1998
<i>Гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления</i>		
<i>CCR5</i> (хемокиновый рецептор 5)	БА	Hall <i>et al.</i> , 1999
<i>FCER1B</i> (высокоаффинный рецептор к IgE)	БА, атопия	Shirakawa <i>et al.</i> , 1994; Hill <i>et al.</i> , 1996
<i>CYSLTR2</i> (клеточный лейкотриеновый рецептор)	БА	Fukai <i>et al.</i> , 2004
<i>IL4RA</i> (α -цепь рецептора к интерлейкину-4)	БА, АД, атопия, уровень IgE	Hershey <i>et al.</i> , 1997; Mitsuyasu <i>et al.</i> , 1998; Kruse <i>et al.</i> , 1999
<i>IL13RA1</i> (α -цепь рецептора интерлейкина-13)	Общий IgE	Heinzmann <i>et al.</i> , 2000
<i>ADRB2</i> (β_2 -адренорецептор)	Ответ на лекарственную терапию, легочная функция, ночная БА, гормон-зависимая БА	Reihsaus <i>et al.</i> , 1993; Gao <i>et al.</i> , 2004
<i>Гены метаболизма медиаторов воспаления</i>		
<i>SPINK5</i> (ингибитор сериновых протеаз)	БА	Kabesch <i>et al.</i> , 2004
<i>PAFAH</i> (ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов)	БА, общий и специфический IgE	Kruse <i>et al.</i> , 2000
<i>LTC4</i> (лейкотриеновая С4 синтаза)	БА	Senak <i>et al.</i> , 2000

Окончание таблицы 2

1	2	3
<i>NOS1, NOS2A</i> (NO-синтазы)	БА, общий IgE	Hoffjan <i>et al.</i> , 2004; Holla <i>et al.</i> , 2004
<i>Гены внутриклеточных сигнальных молекул</i>		
<i>GATA3</i> (ядерный активатор транскрипции)	Ассоциированные с БА фенотипы	Rykalainen, 2005
<i>STAT6</i> (внутриклеточный активатор транскрипции)	БА	Gao <i>et al.</i> , 2000
<i>Другие гены</i>		
<i>SLC11A1</i> (транспортер ионов железа и марганца)	Аллергия на воздушные загрязнители у лиц, вакцинированных BCG	Alm <i>et al.</i> , 2002
<i>HNMT</i> (гистамин N-метилтрансфераза)	БА	Yan <i>et al.</i> , 2000
<i>GSTM1</i> (глутатион S-трансфераза μ 1)	БА, атопия	Ляхович и др., 2000
<i>CYP1A1</i> (цитохром P450 1A1)	БА и ее клинические проявления у детей	Вавилин и др., 2002а, б
<i>NAT2</i> (N-ацетилтрансфераза 2)	БА	Ляхович и др., 2000
<i>GSTP1</i> (глутатион S-трансфераза π 1)	БА, АД, уровень IgE, кожные аллергопробы	Сафронова и др. 2003; Fryer <i>et al.</i> , 2000a
<i>GSTT1</i> (глутатионовая S-трансфераза θ 1)	БА, атопия	Вавилин и др., 2002а, б; Fryer, 2000a
<i>C3, C3A1</i> (компоненты системы комплимента)	БА, общий IgE	Hasegawa <i>et al.</i> , 2004
DAP3 (death-associated protein 3)	БА, общий IgE	Hirota <i>et al.</i> , 2004
ADAM33 (дезинтегрин и металлопротеиназа 33)	БА, бронхиальная гиперреактивность	Van Eerdewegh <i>et al.</i> , 2002

Примечание. БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит, атопия – наличие специфической сенсibilизации по данным кожных аллергопроб, радиоаллергосорбентных тестов, оценке уровня общего и специфического IgE.

ний некоторых генов, которые, согласно имеющимся сегодня данным, можно рассматривать уже, скорее, не как кандидаты, а как установленные гены подверженности к атопии.

Гены интерлейкинов и их рецепторов.

Интерлейкины (ИЛ) играют ключевую роль на всех стадиях реализации атопических реакций. Особенно важными являются ИЛ-4, переключающий В-лимфоциты на производство IgE; ИЛ-5, привлекающий эозинофилы в очаг воспаления; ИЛ-9, активирующий тучные клетки; ИЛ-13, дублирующий функции ИЛ-4. Интересно, что все эти ИЛ расположены в одном кластере на хромосомном участке 5q24-31, для которого неоднократно было показано сцепление с атопическими заболеваниями и признаками. В связи с этим гены ИЛ активно исследуют в связи с атопией и БА.

В частности, установлена ассоциация полиморфизма –589С/Т промоторного региона гена *IL4* с атопической БА и уровнем IgE (Rosenwasser *et al.*, 1995; Sandford *et al.*, 2000). В недавнем масштабном исследовании с использованием дизайнов «случай–контроль» и семейных тестов на ассоциацию установлена связь гаплотипа, сформированного полиморфизмами –589С/Т гена *IL4* и миссенс-варианта Arg130Gln гена *IL13*, с БА, атопическим дерматитом и атопией, определяемой по кожным аллерготестам (He *et al.*, 2003).

Еще более интересные результаты получены при анализе ассоциации атопии с полиморфизмом генов рецепторов ИЛ, которые осуществляют трансмиссию сигналов этих лигандов в клетки-мишени. Начало этих работ было положено открытием и изучением у европеоидного

населения США миссенс-мутации Gln551Arg гена α -цепи рецептора к ИЛ-4, *IL4RA* (Hershey *et al.*, 1997). Авторы установили статистически значимую ассоциацию аллеля Arg551 с атопией и представили возможный механизм для ее объяснения. Ими было показано, что Arg551 форма рецептора обладает пониженным сродством к внутриклеточной тирозинфосфатазе SHP-1, включающей сигнал терминации транскрипции гена *IL4*. Таким образом, индивиды с Arg551 характеризуются потерей возможности к супрессии синтеза ИЛ-4, что и является предрасполагающей к атопии особенностью. Данные о предрасполагающей к атопии роли аллеля Arg551 получили как подтверждения, так и опровержения. В частности, в противоречии с данными Hershey с соавт. было показано, что аллель Arg551 ассоциирован с пониженной концентрацией IgE (Kruse *et al.*, 1999). Этот эффект усиливается в присутствии аллеля Pro478 полиморфизма Ser478Pro гена *IL4RA*.

При исследовании Ile50Val варианта *IL4RA*, который в отличие от Gln551Arg локализован в экстраклеточном домене рецептора, у японцев показано, что вариант Ile50 ассоциирован с атопической БА и с повышением уровня общего и специфического к аллергенам домашней пыли IgE (Mitsuyasu *et al.*, 1998). Установлено, что Ile50 вариант *IL4RA* примерно в три раза по сравнению с Val50 увеличивает активность ИЛ-4 ответа за счет повышения активности субъединицы рецептора. Кроме этого, Ile50 в 1,8 раза по сравнению с Val50 повышает активацию STAT6, внутриклеточного активатора транскрипции генов *IL4* и тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Для прояснения роли полиморфизмов Gln551Arg и Ile50Val в развитии атопии были сконструированы трансфектные клеточные линии, содержащие четыре возможных вида гена *IL4RA*, кодирующих Gln или Arg варианты рецептора в позиции 551 и Ile или Val в позиции 50 (Mitsuyasu *et al.*, 1999). Эксперименты с ними показали, что чувствительность к ИЛ-4 существенно повышена у трансфектантов с Ile50 типом рецептора и не зависит от вида аминокислоты в позиции 551. Тем самым были получены убедительные доказательства функциональной значимости в отношении БА полиморфизма Ile50Val и отвергнута роль миссенс-мутации

Gln551Arg в качестве генетического фактора предрасположенности к заболеванию.

Первые работы по генетике БА и атопии, проведенные в НИИ медицинской генетики совместно с Сибирским государственным медицинским университетом, были посвящены изучению полиморфизма генов интерлейкиновых лигандов и рецепторов (Фрейдин и др., 2000, 2002; Пузырев и др., 2002). Было изучено восемь SNP шести генов ИЛ (*IL4*, *IL5*, *IL9*, *IL4RA*, *IL5RA*, *IL5RB*) в родословных с семейным накоплением атопической БА и впервые в мире установлена ассоциация полиморфизма -703C/T гена *IL5* с этим заболеванием (Фрейдин и др., 2002). Кроме того, показано, что полиморфизм в области 3'-UTR гена *IL4*, находящийся в сильном неравновесии по сцеплению с транзицией -589C/T, может иметь прогностическое значение в отношении степени тяжести атопической БА (Freidin *et al.*, 2003). Наконец, установлено, что изученные полиморфные варианты генов ИЛ и их рецепторов вносят небольшой (до 5–10 %), но статистически значимый вклад в изменчивость количественных, патогенетически и клинически значимых для БА признаков: показатели легочной функции, уровни иммуноглобулинов, бронхиальная гиперреактивность (Фрейдин и др., 2003б).

Таким образом, имеющиеся сегодня данные неопровержимо свидетельствуют, что полиморфизм генов ИЛ и их рецепторов является важным фактором подверженности к БА и атопии.

Ген высокоаффинного рецептора к IgE на тучных клетках (FCER1B). Взаимодействие антиген-специфического IgE с рецептором на тучных клетках (FcεRI) играет центральную роль в патогенезе аллергических заболеваний. Полный рецептор FcεRI состоит из 4 субъединиц: IgE-связывающей α , усиливающей сигнальную функцию β и 2 дисульфид-связанных γ , проводящих сигнал лиганда в клетку (Blank *et al.*, 1989). Ген, кодирующий β -субъединицу, был признан кандидатом для атопии по двум основным причинам: 1) функция его белкового продукта заключается в значительном (до 7 раз) усилении проведения сигнала γ -цепями (Lin *et al.*, 1996); 2) он локализован на хромосоме 11q13 вблизи маркера D11S97, проявившего тесное генетическое сцепление с гипотетическим локусом астмы/атопии (Cookson *et al.*, 1989). Было

высказано предположение, что молекулярные варианты $Fc\epsilon RI-\beta$ могут благоприятствовать развитию атопического состояния за счет усиления высвобождения медиаторов воспаления тучными клетками или стимуляции экспрессии ИЛ-4 и CD40-лиганда (Norpin, 1996).

В шестом экзоне гена *FCER1B* обнаружены миссенс-мутации Leu181Ile и Leu183Val (Shirakawa *et al.*, 1994). В случайной выборке неродственных лиц из Англии авторы исследования нашли существенную ассоциацию аллеля Leu181 с высоким общим IgE и положительными аллергопробами к пыльце растений. Ретроспективно более чем половине (56 %) исследованных индивидуумов, имеющих аллель Leu181, был поставлен диагноз «атопия» согласно кожным аллергопробам и высокому уровню общего IgE. В том же исследовании при анализе детей из 60 ядерных семей, зарегистрированных по пробанду с аллергической БА, обнаружено, что носители аллеля Leu181 страдали аллергией, тогда как 10 из 12 детей, не имеющих этого аллеля, были здоровы. Причем во всех случаях Leu181 был унаследован от матери.

Еще один вариант *FCER1B*, приводящий к аминокислотной замене Glu237Gly соответствующего белка, проявил ассоциацию у европеоидов Австралии с положительными аллергопробами к пыльце растений и антигенам клеща домашней пыли (Hill, Cookson, 1996). Риск развития БА у индивидов с этой заменой был в 2,3 раза выше по сравнению с субъектами без нее ($P < 0,05$). При исследовании японской популяции вариант Glu237Gly показал ассоциацию с высоким уровнем общего IgE и с атопической, но не с эндогенной БА (Shirakawa *et al.*, 1996). Установлена также ассоциация полиморфизмов гена *FCER1B* с тяжелым АД (Cox *et al.*, 1998).

Механизм ассоциаций полиморфных вариантов гена *FCER1B* с БА пока не изучен до конца, но уже сейчас, видимо, можно констатировать, что этот ген является важным компонентом наследственной составляющей подверженности к атопической форме заболевания.

Гены ферментов биотрансформации. Биотрансформация ксенобиотиков и эндогенных веществ, осуществляемая ферментами системы цитохрома P-450 и различными трансферазами, является мощным механизмом защиты

организма от внешних химических факторов и регуляции метаболических реакций. Ферменты системы биотрансформации отличаются широкой субстратной специфичностью и изозимным спектром, формирующимся, в частности, благодаря полиморфизму кодирующих их генов. Изменчивость генов ферментов биотрансформации считается важным фактором подверженности ко многим МФЗ, включая атопические.

Гены ферментов биотрансформации рассматривают как кандидаты для атопии и ассоциированных заболеваний в связи с тем, что они участвуют в метаболизме медиаторов аллергического воспаления лейкотриенов и простагландинов, а также в регуляции механизмов оксидативного стресса, существенного в патогенезе БА и других болезней (Carroll, 2005).

Один из генов ферментов биотрансформации, *GSTP1*, кодирующий глутатион S-трансферазу $\pi 1$, является особенно привлекательным геном-кандидатом для астмы и атопии, так как, во-первых, экспрессируется почти исключительно в легочной ткани, а, во-вторых, расположен в локусе 11q13, для которого неоднократно показано сцепление с атопическими признаками (Carroll, 2005). У европеоидов описано два функциональных полиморфизма *GSTP1*: Ile105Val и Ala114Val (Hu *et al.*, 1997; Fryer *et al.*, 2000a). Показано, что гомозиготность по аллелю 105Val является протективным фактором в отношении атопии (Fryer *et al.*, 2000a). Функциональная значимость замены Ala114Val не ясна, но предполагается, что этот вариант может усиливать эффекты полиморфизма Ile105Val (Hu *et al.*, 1997).

Нужно отметить, что гены ферментов биотрансформации в связи с атопическими патологиями активно исследуют в нашей стране. Видимо, первыми к разработке этой проблемы в России приступили коллеги из НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (Новосибирск). Этот исследовательский коллектив опубликовал большой цикл работ, посвященных изучению роли полиморфизма генов ферментов биотрансформации в развитии БА и атопии с учетом влияния внешних факторов. В частности, ими установлено, что у больных БА по сравнению со здоровыми лицами повышена частота гетерозиготного генотипа *CYP1A1* 462Ile/Val и «нулевых» (не-

функциональных) генотипов *GSTT1* и *GSTM1*, а также более низкая доля аллеля *NAT2*5* (Ляхович и др., 2000; Вавилин и др., 2002а). Кроме того, по данным этой группы, у детей, не являющихся пассивными курильщиками, риск поливалентной аллергии ассоциирован с аллелями медленного ацетилирования гена *NAT2* и нормальным генотипом *GSTM1*, риск раннего развития БА – с «медленными» аллелями *NAT2*, тяжелое течение заболевания – с генотипом *CYP1A1* 462Ile/Val и «медленными» аллелями *NAT2* (Ляхович и др., 2002). В исследовании этих же полиморфизмов в отношении проявлений атопии (пищевая аллергия, эозинофилия) установлено, что генотип *CYP1A1* 462Ile/Val имеет тенденцию к связи с обоими признаками, мутации S1 и S2 гена *NAT2* ассоциированы с эозинофилией, а функциональные генотипы *GSTT1* и *GSTM1* – с пищевой аллергией (Вавилин и др., 2002б). Наконец, установлено, что гетерозиготность по варианту *GSTP1* Ile105Val является протективным фактором в отношении развития АД (Сафронова и др., 2003).

Среди других российских исследовательских коллективов, разрабатывающих проблему связи генов ферментов биотрансформации с атопическими заболеваниями, можно отметить ученых из НИИ акушерства и гинекологии им. Отта (Санкт-Петербург). В частности ими опубликовано одно из первых у нас в стране исследований по оценке связи полиморфизма по «нулевым» и нормальным генотипам генов *GSTT1* и *GSTM1* с БА (Иващенко и др., 2001).

В НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН также активно ведутся работы по изучению вклада полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *CYP2E1* и *CYP2C19* в развитие атопической патологии. При изучении полиморфизма этих генов у жителей г. Томска нами не показано существенной их ассоциации с атопией, определяемой по уровню общего IgE и специфической сенсibilизации к бытовым, эпидермальным и растительным аллергенам по данным кожных аллергопроб (Фрейдин и др. 2003а). В то же время установлено, что риск развития атопической БА примерно в два раза выше у гомозигот по «нулевому» аллелю *GSTM1* (OR = 2,02; 95 % ДИ = 1,18–3,46; P = 0,009). Показана также ассоциация БА с гетерозиготностью по варианту 7632A/G гена

CYP2E1. Установлено, что тяжесть течения БА ассоциирована с полиморфизмом по «нулевому» и нормальному аллелю гена *GSTT1*.

В целом, несмотря на некоторые противоречия, имеющиеся сегодня, данные свидетельствуют о заметном вкладе полиморфизма генов ферментов биотрансформации в развитие атопии и ассоциированных с ней заболеваний. Особенно это справедливо для полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1*, «нулевые» генотипы которых проявляют ассоциацию с атопическими заболеваниями и признаками практически во всех проведенных исследованиях.

Заключение

Результаты геномных исследований атопии представляют пример тех успехов, которые могут быть достигнуты с помощью современных концепций и технологий. Пожалуй, ни одно другое мультифакторное состояние у человека не охарактеризовано с точки зрения генетики столь хорошо, как атопия. Этому способствуют успехи и других наук, в частности иммунологии, детально охарактеризовавшей механизмы атопических реакций.

Конечно, утверждать, что сегодня имеется полное понимание наследственных основ атопии и ассоциированных с ней заболеваний рано, но прогресс в этой области очевиден: охарактеризованы многие гены подверженности к атопии, выявлены их «причинные» полиморфизмы, успешно выполнены широкогеномные скрининги для атопии и позиционное клонирование 4 генов этого состояния, разработаны и активно эксплуатируются экспериментальные модели атопических заболеваний, накапливаются публикации по анализу экспрессии генов атопии. Более того, уже «нащупываются» подходы к терапии атопических заболеваний на базе геномных технологий. В частности, проходит завершающие этапы клинического испытания препарат на основе антисмысловых олигонуклеотидов к гену рецептора воспалительного медиатора аденозина A1 для лечения БА.

Тем не менее изучение генетических основ атопии является по-прежнему актуальной задачей, поскольку пока трудно представить всю картину взаимодействия наследственных и средовых факторов в реализации столь

сложного патологического фенотипа. В этом отношении перспективными являются активно развиваемые технологии микрочипов и биоинформационные подходы к анализу генных сетей (Колчанов и др., 2000), а также концепция синтропий – неслучайности сочетания групп болезней, основанного на общности их наследственной составляющей (синтропные гены) (Пузырев, 2003). В свете этой парадигмы еще больший прогресс в генетике атопии может быть сделан только при комплексном подходе к этой проблематике. Необходим одновременный анализ популяционной специфики и патогенетической значимости групп наследственных факторов, имеющих разную «сферу компетенции», работающих на разные физиологические системы организма. Выявление «полей действия» этих комплексов генов, их плеiotропных эффектов для патологических фенотипов с учетом расовой и этнической принадлежности индивидов позволит решить сложную задачу установления генетической основы атопии и приблизит нас к пониманию механизмов взаимодействия полигенных систем в процессе реализации наследственной информации на уровне целостного организма.

В этой же связи интересно отметить возможную общность наследственной составляющей атопических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний, основанную на универсальности механизмов иммунитета в развитии защитных реакций (Alm *et al.*, 2002; Rottem, Shoenfeld, 2003). По-видимому, эти три группы болезней можно рассматривать как общий феномен патологии иммунной системы, формирующийся на базе одних и тех же наследственных факторов, поэтому их генетический анализ с позиции синтропии может быть более продуктивным, чем изучение отдельных нозологических общностей, таких, как атопия.

Литература

Вавилин В.А., Макарова С.И., Ляхович В.В. и др. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой // Генетика. 2002а. Т. 38. № 4. С. 539–545.

Вавилин В.А., Макарова С.И., Ляхович В.В. и др. Оценка связи генетического полиморфизма

ферментов биотрансформации ксенобиотиков с некоторыми проявлениями сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой // Бюл. эксперим. биол. мед. 2002б. Прил. 1. С. 74–77.

Ивашенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А. и др. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме // Генетика. 2001. Т. 37. № 1. С. 107–111.

Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А. и др. Генные сети // Молекуляр. биология. 2000. Т. 34. № 4. С. 533–544.

Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И. Роль ферментов биотрансформации в предрасположенности к БА и формировании особенностей ее клинического фенотипа // Вестн. РАМН. 2000. № 12. С. 36–41.

Ляхович В.В., Гавалов С.М., Вавилин В.А. и др. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации и особенности бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2002. Т. 12. № 2. С. 31–38.

Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Мед. генетика. 2003. Т. 2. № 12. С. 498–508.

Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Кобякова О.С. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов с атопической бронхиальной астмой // Мед. генетика. 2002. Т. 1. № 2. С. 86–92.

Сафронова О.Г., Вавилин В.А., Ляпунова А.А. Взаимосвязь между полиморфизмом глутатионовой S-трансферазы P1 и бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // Бюл. эксперим. биол. мед. 2003. Т. 136. № 1. С. 73–75.

Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Петровский Ф.И. и др. Анализ связи полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1*, *CYP2C19* и *CYP2E1* с атопией у жителей г. Томска // Мед. иммунол. 2003а. Т. 5. № 1/2. С. 107–112.

Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Вклад полиморфизма генов интерлейкинов в изменчивость количественных факторов риска атопической бронхиальной астмы // Мед. генетика. 2003б. Т. 2. № 3. С. 130–135.

Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Огородова Л.М. и др. Оценка ассоциации полиморфизма T113M гена *IL9* с бронхиальной астмой // Генетика. 2000. Т. 36. № 4. С. 559–561.

Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Огородова Л.М. и др. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой // Генетика. 2002. Т. 38. № 12. С. 1710–1718.

Adjers K., Pessi T., Karjalainen J. *et al.* Epistatic effect of *IL1A* and *IL4RA* genes on the risk of atopy // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. V. 113. P. 445–447.

- Alm J.S., Sanjeevi C.B., Miller E.N. *et al.* Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at SLC11A1 (formerly NRAMP1) and D2S1471 // *Genes Immun.* 2002. V. 3. P. 71–77.
- Anderson G.G., Cookson W.O.C.M. Recent advances in the genetics of allergy and asthma // *Mol. Med. Today.* 1999. V. 5. P. 264–273.
- Baldini M., Lohman I.C., Halonen M. *et al.* A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 levels and with total serum immunoglobulin E // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999. V. 20. P. 976–983.
- Blank U., Ra C., Miller L. *et al.* Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor // *Nature.* 1989. V. 337. P. 187–189.
- Carroll W. Asthma genetics: pitfalls and triumphs // *Paed. Respir. Reviews.* 2005. V. 6. P. 68–74.
- Coca A.F., Cooke R.A. On the phenomenon of hypersensitiveness // *J. Immunol.* 1923. V. 8. P. 163–182.
- Cookson W.O.C.M. A new gene for asthma: would you ADAM and Eve it? // *Trends Genet.* 2003. V. 19. P. 169–172.
- Cookson W.O.C.M., Sharp P.A., Faux J.A., Hopkin J.M. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q // *Lancet.* 1989. P. 1292–1295.
- Cox H.E., Moffatt M.F., Faux J.A. *et al.* Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor // *Br. J. Dermatol.* 1998. V. 138. P. 182–187.
- Fageras Bottcher M., Hmani-Aifa M., Lindstrom A. *et al.* A TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin-12(p70) responses in Swedish children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. V. 114. P. 561–567.
- Freidin M.B., Kobyakova O.S., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease // *Comparative Func. Genom.* 2003. V. 4. P. 346–350.
- Fryer A.A., Bianco A., Hepple M. *et al.* Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000a. V. 161. P. 1437–1442.
- Fryer A.A., Spiteri M.A., Bianco A. *et al.* The -403 G > A promoter polymorphism in the RANTES gene is associated with atopy and asthma // *Genes Immun.* 2000b. V. 3. P. 509–514.
- Fukai H., Ogasawara Y., Migita O. *et al.* Association between a polymorphism in cysteinyl leukotriene receptor 2 on chromosome 13q14 and atopic asthma // *Pharmacogenetics.* 2004. V. 14. P. 683–690.
- Gao J.M., Lin Y.G., Qui C.C. *et al.* Beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in Chinese Northern asthma-tics // *Chin. Med. Sci. J.* 2004. V. 3. P. 164–169.
- Gao P.S., Huang S.K. Genetic aspects of asthma // *Panminerva Med.* 2004. V. 46. P. 121–134.
- Gao P.-S., Mao X.-Q., Roberts M.H. *et al.* Variants of STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) in atopic asthma // *J. Med. Genet.* 2000. V. 37. P. 380–382.
- Graves P.E., Kabesch M., Halonen M. *et al.* A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene associated with total serum IgE levels in three populations of white children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. V. 105. P. 506–513.
- Hall I.P., Wheatley A., Christie G. *et al.* Association of CCR5 delta32 with reduced risk of asthma // *Lancet.* 1999. V. 354. P. 1264–1265.
- Hasegawa K., Tamari M., Shao C. *et al.* Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma // *Hum. Genet.* 2004. V. 115. P. 295–301.
- He J.-Q., Chan-Yeung M., Becker A.B. *et al.* Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children // *Genes Immun.* 2003. V. 4. P. 385–389.
- Heinzmann A., Mao X.Q., Akaiwa M. *et al.* Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy // *Hum. Mol. Genet.* 2000. V. 9. P. 549–559.
- Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. *et al.* The association of atopy with a gain-of-function mutation in the a subunit of the interleukin-4 receptor // *New Eng. J. Med.* 1997. V. 337. P. 1720–1725.
- Hill M.R., Cookson W.O.C.M. A new variant of the β subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (FceRI- β E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness // *Hum. Mol. Genet.* 1996. V. 5. P. 959–962.
- Hirota T., Obara K., Matsuda A. *et al.* Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma // *J. Hum. Genet.* 2004. V. 49. P. 370–375.
- Hoffjan S., Ostrovnaja I., Nicolae D. *et al.* Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. V. 113. P. 511–518.
- Holla L.I., Schuller M., Buckova D. *et al.* Neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism and IgE-mediated allergy in the Central European population // *Allergy.* 2004. V. 59. P. 548–552.
- Hopkin J. Molecular genetics of the high affinity IgE receptor // *Monogr. Allergy.* 1996. V. 33. P. 97–108.
- Hu X., O'Donnell R., Srivastava S.K. *et al.* Active site architecture of polymorphic forms of human glutathione S-transferase P1-1 accounts for their enantioselectivity and disparate activity in the glutathione conjugation of 7 β ,8 α -dihydroxy-9 α ,10 α -oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene // *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun. 1997. V. 235. P. 424–428.
- Kabesch M., Carr D., Weiland S.K., von Mutius E. *et al.* Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. V. 34. P. 340–345.
- Kruse S., Japha T., Tedner M. *et al.* The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor α gene are associated with atopy and influence the signal transduction // *Immunology*. 1999. V. 96. P. 365–371.
- Kruse S., Mao X.Q., Heinzmann A. *et al.* The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-acetylhydrolase impair catalytical activities and are associated with atopy and asthma // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. P. 1522–1530.
- Laing I.A., Goldblatt J., Eber E. *et al.* A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma // *J. Med. Genet.* 1998. V. 35. P. 463–467.
- Lin S., Cicala C., Scharenberg A.M. *et al.* The Fc ϵ RI β subunit functions as an amplifier of the Fc ϵ RI β -mediated cell activation signals // *Cell*. 1996. V. 85. P. 985–995.
- Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X.-Q. *et al.* Ile50Val variants or IL4Ra upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma // *Nat. Genet.* 1998. V. 19. P. 119–120.
- Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.-Q. *et al.* Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis // *J. Immunol.* 1999. V. 162. P. 1227–1231.
- Moffatt M.F., Cookson W.O.C.M. The genetics of specific allergy // *Monogr. Allergy*. 1996. V. 33. P. 71–96.
- Moffatt M.F., Cookson W.O.C.M. Tumor necrosis factor haplotypes and asthma // *Hum. Mol. Genet.* 1997. V. 6. P. 551–554.
- Moffatt M.F., Schou C., Faux J.A. *et al.* Germline TCR-A restriction of immunoglobulin E responses to allergen // *Immunogenetics*. 1998. V. 46. P. 226–230.
- Nickel R.G., Casolaro V., Wahn U. *et al.* Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES // *J. Immunol.* 2000. V. 164. P. 1612–1616.
- Nicolae D., Cox N.J., Lester L. *et al.* A fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21 // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 76. P. 349–357.
- Pykalainen M., Kinos R., Valkonen S. *et al.* Association analysis of common variants of STAT6, GATA3, and STAT4 to asthma and high serum IgE phenotypes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 115. P. 80–87.
- Ramsey C.D., Lazarus R., Camargo C.A. *et al.* Polymorphisms in the interleukin 17F gene (IL17F) and asthma // *Genes Immun.* 2005. doi:10.1038/sj.gene.6364170.
- Reihhsaus E., Innis M., MacIntyre N. *et al.* Mutations in gene encoding for the β 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993. V. 8. P. 334–339.
- Rosenwasser L.J., Klemm D.J., Dresback J.K. *et al.* Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy // *Clin. Exp. Allergy*. 1995. V. 25. P. 74–78.
- Rottem M., Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003. V. 132. P. 210–214.
- Sandford A.J., Chagani T., Zhu S. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCERIB genes and asthma severity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. V. 106. P. 135–140.
- Sandford A.J., Chan H.W., Wong G.W. Candidate genetic polymorphisms for asthma in Chinese schoolchildren from Hong Kong // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004. V. 5. P. 519–527.
- Senak M., Pierzchalska M.M., Bazan-Socha S. *et al.* Enhanced expression of the leukotriene C(4) synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000. V. 23. P. 290–296.
- Shirakawa T., Li A., Dubowitz M. Association between atopy and variants of the beta subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor // *Nat. Genet.* 1994. V. 7. P. 125–129.
- Shirakawa T., Mao X.-Q., Sasaki S. *et al.* Association between atopic asthma and a coding variant of Fc ϵ RI β in a Japanese population // *Hum. Mol. Genet.* 1996. V. 5. P. 1129–1130.
- Tanaka K., Sugiura H., Uehara M. *et al.* Association between mast cell chymase genotype and atopic eczema: alone and those with atopic eczema and atopic respiratory disease // *Clin. Exp. Allergy*. 1999. V. 29. P. 800–803.
- van der Pouw Kraan T.C., van Veen A., Boeijs L.C. *et al.* An IL13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma // *Genes Immun.* 1999. V. 1. P. 61–65.
- Van Eerdewegh P., Little R.D., Dupuis J. *et al.* Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness // *Nature*. 2002. V. 418. P. 426–430.
- Yan L., Galinsky R.E., Bernstein J.A. *et al.* Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma // *Pharmacogenetics*. 2000. V. 10. P. 261–266.
- Zhang Y., Lefort J., Kearsley V. *et al.* A genome-wide screen for asthma-associated quantitative trait loci in a mouse model of allergic asthma // *Hum. Mol. Genet.* 1999. V. 8. P. 601–605.
- Zou J., Young S., Zhu F. *et al.* Microarray profile of differently expressed genes in a monkey model of allergic asthma // *Genome Biol.* 2002. V. 3. Research0020.1-0020.13. Available at <http://genomebiology.com/2002/3/5/research/0020>.

GENETICS OF ATOPY: CURRENT STATE

M.B. Freidin¹, E.Yu. Bragina¹, L.M. Ogorodova², V.P. Puzyrev^{1,2}

¹ Medical Genetics Research Institute of Tomsk Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia; ² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia,
e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru

Summary

In the paper a review of current data on hereditary basis of atopy (susceptibility to hyperproduction of IgE) and allergic disorders (mainly, bronchial asthma) is presented. A summary of studies devoted to these conditions mapping is given, including results obtained by whole-genome screenings and positional cloning. Data on several candidate genes (*FCER1B*, *IL4*, *IL5*, *IL4RA*, *GST*, etc.) studies in different populations are presented.