

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Παθοφυσιολογία και γενετική της αλλεργικής ρινίτιδας

A. ΚΑΡΑΤΖΑΝΗΣ, A. ΣΑΜΑΡΑ, E. ΠΡΟΚΟΠΑΚΗΣ, E. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗ, N. ΧΑΤΖΑΚΗΣ, I. ΜΠΙΖΑΚΗΣ, Γ. ΒΕΛΕΓΡΑΚΗΣ
ΩΡΛ Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Βασικοί μηχανισμοί της αλλεργικής αντίδρασης

Το μαστοκύτταρο αποτελεί το βασικό κυτταρικό πρωταγωνιστή της οξείας αλλεργικής αντίδρασης, καθώς επικαλύπτεται από IgE αντισώματα. Μαστοκύτταρα υπάρχουν εγκατεστημένα στο ρινικό βλεννογόνο. Ο πλέον στοιχειώδης μηχανισμός της αλλεργικής αντίδρασης σχετίζεται με την αλληλεπίδραση μεταξύ αλλεργιογόνου και IgE. Η εισπνοή ενός αερομεταφερόμενου αλλεργιογόνου, π.χ. γύρη, οδηγεί στην επαφή του με το βλεννογόνο του ανώτερου και, ίσως, του κατώτερου αεραγωγού. Το αλλεργιογόνο, που συνήθως πρόκειται για πρωτεΐνη, αναγνωρίζεται και συνδέεται ακολούθως από IgE μόρια, με σχετικά υψηλή ειδικότητα. Η σύνδεση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση ουσιών που προκαλούν τα συμπτώματα της αλλεργίας¹⁻⁴.

Τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν πολλές ουσίες, είτε προσχηματισμένες είτε εκ νέου σχηματιζόμενες. Στις προσχηματισμένες, που βρίσκονται αποθη-

κευμένες σε κοκκία του κυτταροπλάσματος, ανήκουν η ισταμίνη, η τρυπτάση, η ηπαρίνη και η θειϊκή χονδροϊτίνη. Στους εκ νέου σχηματιζόμενους μεσολαβητές, οι οποίοι σχηματίζονται από φωσφολιπίδια στην κυτταρική μεμβράνη μετά από ενεργοποίηση του μαστοκυττάρου, ανήκουν ο ενεργοποιητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PAF), οι προσταγλανδίνες και οι λευκοτριένες¹.

Η ισταμίνη δύναται να ερεθίσει κάθε τελικό όργανο του ρινικού βλεννογόνου και να προκαλέσει όλα τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας. Η ισταμίνη διεγείρει Η1 υποδοχείς σε τελικές αισθητικές νευρικές απολήξεις. Επιπλέον, η ισταμίνη δρα απευθείας στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων και προκαλεί εξαγγίωση πλάσματος και ρινική συμφόρηση. Οι λευκοτριένες ασκούν ισχυρή επίδραση στα αιμοφόρα αγγεία και λιγότερο στους υποβλεννογόνιους αδένες. Οι αισθητικές νευρικές απολήξεις δεν φαίνεται να επηρεάζονται από τις λευκοτριένες. Η τρυπτάση ανήκει στους προσχηματισμένους παράγοντες των μαστοκυττάρων. Ο ακρι-

βής της ρόλος δεν είναι σαφής. Η τρυπτάση διασπά το κινινογόνο του πλάσματος οδηγώντας στο σχηματισμό των κινινών, ιδιαίτερα ισχυρών φλεγμονωδών ουσιών. Η βραδυκινίνη, για παράδειγμα, αποτελεί ισχυρό μεσολαβητή, που δρα στα αιμοφόρα αγγεία προκαλώντας εξαγγίωση πλάσματος. Δρα επίσης στις αισθητικές νευρικές απολήξεις εκλύοντας ανταντακλαστικά. Ο ρόλος άλλων ουσιών που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα είναι λιγότερο κατανοητός⁵.

Η διέγερση των αισθητικών νευρών κατά την αλλεργική αντίδραση αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα για την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων. Η διέγερση αυτή οδηγεί στη γένεση ανταντακλαστικών, το φυγόκεντρο σκέλους των οποίων καταλήγει σε τελικά όργανα του ρινικού βλεννογόνου. Ένα τέτοιο ανταντακλαστικό διεγείρει τους υποβλεννογόνιους αδένες της ρινός που ελέγχονται κυρίως από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Άλλα ανταντακλαστικά δρουν στις αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις του βλεννογόνου, οδηγώντας σε στάση του αίματος στο σπραγγώδες αγγειακό δίκτυο. Νευρικά ανταντακλαστικά είναι, άλλωστε, υπεύθυνα για το ρινικό κνησμό και τους πταρμούς. Όπως αναφέρθηκε ήδη, πολλές από τις ουσίες που απελευθερώνουν τα μαστοκύτταρα, έχουν απευθείας δράση σε τελικά όργανα, η διέγερση όμως του νευρικού δικτύου της ρινός μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση πρακτικά όλων των κλινικών συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας⁶.

Οι γνώσεις μας σχετικά με τον ακριβή ρόλο των νευροπεπτιδίων στην αλλεργική ρινίτιδα είναι περιορισμένες και για το λόγο αυτό τα νευροπεπτίδια αποτελούν σημαντικό πεδίο έρευνας. Ο ρινικός βλεννογόνος εμφανίζει πλούσια νεύρωση και τα

Πίνακας 1. ΔΡΑΣΕΙΣ ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΝ ΣΤΗΝ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ.

ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΑ	ΔΡΑΣΗ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ
Ουσία Ρ, νευροκίνηνη Α, νευροκίνηνη Κ, πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης	<ul style="list-style-type: none">• Αγγειοδιαστολή• Έκκριση βλέννης• Εξαγγείωση πλάσματος• Νευρογενής φλεγμονή• Αλληλεπιδράσεις μαστοκυττάρων - νευρών	<ul style="list-style-type: none">• Αγγειοσύσπαση και ελάττωση των αντιστάσεων της ρινός προκαλείται μέσω διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος.• Παρασυμπαθητική διέγερση αυξάνει την έκκριση από τους αδένες του τοιχώματος των αεραγωγών.• Ο ρινικός βλεννογόνος περιέχει νευρικές ίνες του μη αδρενεργικού, μη χολινεργικού συστήματος.

► νευροπεπτιδία εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου, συμβάλλοντας σημαντικά στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της⁷, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Το αγγειακό δίκτυο της ρινός παίζει κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση της ρινικής συμφόρησης. Το δίκτυο αυτό είναι περίπλοκο και χαρακτηρίζεται από την παρουσία του σπραγγώδους φλεβικού πλέγματος.

Το πλέγμα αυτό αποτελείται από αγγεία (capacitance vessels) που έχουν τη δυνατότητα να διαστέλλονται ταχέως. Η διαδικασία αυτή ελέγχεται τόσο από νευρικούς όσο και χημικούς παράγοντες. Τα αγγεία αυτά αποφράσσουν ουσιαστικά τον αεραγωγό της ρινός με τελείως διαφορετικό μηχανισμό σε σχέση με τους κατώτερους αεραγωγούς, όπου κυριαρχεί η δράση των λείων μυϊκών ινών⁸.

Τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν κυτοκίνες μετά από ενεργοποίηση από αλλεργιογόνα. Δεν είναι τελείως ξεκάθαρο ποιες κυτοκίνες απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα. Ο TNF-α φαίνεται, πάντως, ότι ανήκει σε αυτές και πιθανά η IL-4 και η IL-5.

Οι δύο πρώτες ασκούν ισχυρή επίδραση στο ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα την έκφραση μορίων συγκόλλησης και τη χημειοταξία επιπρόσθετων κυττάρων φλεγμονής. Η IL-5 αποτελεί ισχυρό προαγωγό της ενεργοποίησης και επιβίωσης των ηωσινοφίλων. Έτσι, τα μαστοκύτταρα προάγουν την ανάπτυξη της υποξείας και τελικά της χρόνιας φλεγμονής⁵.

Άλλα κύτταρα, τα οποία συμβάλλουν στην αλλεργική αντίδραση, περιλαμβάνουν τα ηωσινόφιλα και τα λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα μπορούν να ενεργοποιηθούν απευθείας από τα αλλεργιογόνα μέσω κυττάρων που παρουσιάζουν τα αντιγόνα. Η ενεργοποίηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την επιπλέον απελευθέρωση κυτοκινών, καθώς και την ίδια επίδραση στο ενδοθήλιο των αγγείων (έκφραση μορίων συγκόλλησης) με αυτή που προκαλείται από την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων. Όταν ένα άτομο με αλλεργική ρινίτιδα εκτεθεί σε κάποιο αλλεργιογόνο, σημαντική εισροή κυττάρων παρατηρείται στην υποβλεννογόνια στοιβάδα της ρινός εντός 24 ωρών. Τα περισσότερα από τα κύτταρα αυτά είναι T λεμφοκύτταρα, ενώ και τα ηωσινόφιλα συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό. Ο ακριβής φαι-

νότυπος των λεμφοκυττάρων είναι T2H, καθώς παράγουν IL-4 και IL-5, δύο κλασικές κυτοκίνες αυτού του τύπου λεμφοκυττάρων⁹. Η εισροή των κυττάρων αυτών συμπίπτει κλινικά με την εμφάνιση των συμπτωμάτων της όψιμης φάσης της αλλεργικής ρινίτιδας, όπως περιγράφεται λεπτομερώς παρακάτω.

Δύο ακόμα βασικοί μηχανισμοί της αλλεργικής αντίδρασης, που συναντώνται στην αλλεργική ρινίτιδα, είναι η μη ειδική υπεραντιδραστικότητα του βλεννογόνου και το φαινόμενο της «γόμωσης» (priming effect). Οι μηχανισμοί αυτοί σχετίζονται με τη μαζική εισροή κυττάρων φλεγμονής, που παρατηρείται κατά την όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης. Το φαινόμενο της γόμωσης



σχετίζεται με αυξημένη ειδική αντιδραστικότητα του βλεννογόνου με την πάροδο του χρόνου μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε συγκεκριμένα αντιγονικά ερεθίσματα. Έτσι, άτομα που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενη ενδορρινική πρόκληση με αλλεργιογόνα, απαιτούν μικρότερη ποσότητα του ίδιου αντιγόνου για την έναρξη άμεσης φλεγμονώδους απάντησης¹⁰.

Η μη ειδική υπεραντιδραστικότητα του βλεννογόνου σχετίζεται με υπερευαισθησία σε μη αντιγονικά ερεθίσματα και έχει μελετηθεί μετά από ενδορρινική πρόκληση ασθενών με διάφορες ουσίες, όπως μεταχολίνη, ισταμίνη και βραδυκίνη. Η κλινική επίπτωση του φαινομένου αυτού έχει να κάνει με αύξηση των συμπτωμάτων της αλλεργίας όταν ένας ασθενής εκτίθεται σε ερεθιστικές ουσίες όπως απορρυπαντικά, βενζίνη, κ.ά.⁸

Παθοφυσιολογία της αλλεργικής ρινίτιδας

Η αλλεργική ευαισθητοποίηση, που χαρακτηρίζει την αλλεργική ρινίτιδα, έχει ισχυρή γενετική συνιστώσα. Η τάση να αναπτύξει ένα άτομο ανοσολογική αντίδραση τύπου IgE/μαστοκύτταρο/TH2 λεμφοκύτταρο είναι κληρονομική. Η έκθεση σε συγκεντρώσεις κάποιου αλλεργιογόνου πάνω από ένα επίπεδο, για παρατεταμένο χρόνο έχει ως αποτέλεσμα την παρουσίαση του αλλεργιογόνου από κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα σε CD4+ λεμφοκύτταρα, τα οποία ακολούθως απελευθερώνουν ιντερλευκίνη IL-3, IL-4, IL-5 και άλλες TH2 κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες αυτές εκκλύουν διάφορες προφλεγμονώδεις διαιδικασίες, όπως παραγωγή IgE, εναντίον των αλλεργιογόνων μέσω της βλεννογονικής διήθησης και δράσης των πλασματοκυττάρων, μαστοκυττάρων και ηωσινοφίλων. Στα συνηθέστερα αλλεργιογόνα περιλαμβάνονται πρωτεϊνικά στοιχεία από τα περιπτώματα των ακάρεων της σκόνης, από τις κατσαρίδες, τριχώματα ζώων, διάφορες γύρεις, μύκητες και πλήθος άλλων⁵.

Από τη στιγμή που κάποιο άτομο ευαισθητοποιείται σε ένα αλλεργιογόνο, επόμενη έκθεση του στο αλλεργιογόνο αυτό θα προκαλέσει την έναρξη ενός καταρράκτη γεγονότων με τελικό αποτέλεσμα τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας. Η ανοσολογική αντίδραση της αλλεργικής ρινίτιδας μπορεί τυπικά να χωριστεί σε 2 φάσεις: την πρώιμη και την όψιμη¹¹.

■ **Πρώιμη φάση:** Κατά την περίοδο συνεχούς αντιγονικής έκθεσης, μεγάλο αριθμός μαστοκυττάρων επικαλυμμένων με IgE ανοσοσφαιρίνες, εισχωρούν στο ρινικό βλεννογόνο, έρχονται σε επαφή με εναποτιθέμενα αντιγόνα και υφίστανται αποκοκκίωση¹². Όπως έχει ήδη περιγραφεί, τα προϊόντα της αποκοκκίωσης αυτής περιλαμβάνουν προσχηματισμένους μεσολαβητές, όπως ισταμίνη, τρυπτάση (ειδικός δείκτης μαστοκυττάρων), χυμάση (από μαστοκύτταρα του «συνδετικού ιστού» μόνο), κινινογενάση (που οδηγεί στην παραγωγή βραδυκίνης), ηπαρίνη και πλήθος άλλων ενζύμων. Ειδικά η ισταμίνη, έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να προκαλέσει σχεδόν όλα τα συμπτώματα της πρώιμης φάσης, κυρίως μέσω σύνδεσής με H1 υποδοχείς⁶.

Επιπλέον, τα μαστοκύτταρα απελευ-

θερώνουν και εκ νέου σχηματιζόμενους μεσολαβητές, που περιλαμβάνουν την προσταγλανδίνη D2 και τα σουλφιδοπεπτιδilo-λευκοτριένια LTC4, LTD4 και LTE4. Οι μεσολαβητές αυτοί προκαλούν εξαγγείωση πλάσματος οδηγώντας σε οίδημα του βλεννογόνου και ορώδη καταρροή, που αποτελούν κλινικά χαρακτηριστικά της αλλεργικής ρινίτιδας. Ιδιαίτερα ο ρόλος των λευκοτριένων είναι πολύ σημαντικός τόσο στην παραγωγή των συμπτωμάτων όσο και στην χημειοσταξία και ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων, όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

Επιπρόσθετα, η διέγερση των βλεννογονικών αδένων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή βλεννοπολυσακχαριτών και αντιμικροβιακών παραγόντων, ενώ το σπραγγώδες κολποειδικό φλεβικό δίκτυο της ρινός διαστέλλεται, οδηγώντας σε απόφραξη των ρινικών αναπνευστικών οδών και δυσχέρεια ρινικής αναπνοής. Επίσης, διάφοροι μεσολαβητές διεγείρουν αισθητικούς νευρικούς υποδοχείς προκαλώντας αίσθημα ρινικού κνησμού και συμφόρησης, και εκλύουν συστηματικά αντανάκλαστικά, όπως ο παρμόζ. Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα μέσα σε λίγα λεπτά μετά από την έκθεση σε κάποιο αλλεργιογόνο, αποτελώντας την «πρώιμη» ή άμεση αλλεργική απάντηση¹³. Οι παρμόζ, ο ρινικός κνησμός και η άφθονη ορώδης καταρροή αποτελούν τα τυπικά συμπτώματα της πρώιμης αλλεργικής αντίδρασης, αν και κάποιοι βαθμού ρινική συμφόρηση επίσης παρατηρείται¹⁴.

■ **Όψιμη φάση:** Οι προερχόμενοι από τα μαστοκύτταρα μεσολαβητές που απελευθερώνονται κατά την πρώιμη φάση, πιθανολογείται ότι δρουν στα μετατριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγώντας στην έκφραση του μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων (vascular cell adhesion molecule) και της E-σελεκτίνης, τα οποία διευκολύνουν την προσκόλληση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Χημειοτακτικές κυτοκίνες όπως η IL-5, προάγουν τη διήθηση του βλεννογόνου από ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και βασεόφιλα λευκοκύτταρα, T λεμφοκύτταρα και μακροφάγα^{15,16}. Μετά από περίοδο 4 ως 8 ωρών ακολούθως της έκθεσης σε κάποιο αλλεργιογόνο, τα παραπάνω κύτταρα ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν σειρά μεσολαβητών φλεγμονής οι οποίοι με

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΛΕΥΚΟΤΡΙΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ.

Αυξημένα επίπεδα σε ρινικό έκπλυμα μετά από δοκιμασία πρόκλησης με αλλεργιογόνο.

Τα επίπεδα τους αντιστοιχούν με τα επίπεδα της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης.

Συμμετέχουν τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη φάση της αλλεργικής ρινίτιδας.

- Ρινική συμφόρηση
- Καταρροή, παρμόζ

Συμβάλλουν στη χημειοσταξία των ηωσινοφίλων.

Προάγουν τη συγκόλληση των ηωσινοφίλων.

Ελαττώνουν την απόπτωση των ηωσινοφίλων.

Διευκολύνουν την ωρίμανση προγονικών κυττάρων των ηωσινοφίλων (μέσω GM-CSF, IL-5).

τη σειρά τους αναζωπυρώνουν πολλούς από τους φλεγμονώδεις μηχανισμούς της πρώιμης φάσης. Αυτή η κυτταρικού τύπου καθυστερημένη φλεγμονώδης αντίδραση αποτελεί την «όψιμη φάση» της αλλεργικής ρινίτιδας. Κλινικά η φάση αυτή μπορεί να είναι όμοια με την πρώιμη, αλλά συνήθως η ρινική συμφόρηση αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα. Έχει πλέον αποδειχτεί ότι μεσολαβητές προερχόμενοι από τα ηωσινόφιλα όπως η κύρια βασική πρωτεΐνη, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη και τα λευκοτριένια μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο ρινικό βλεννογόνο, οδηγώντας τελικά στην κλινική και παθολογοανατομική εικόνα της χρόνιας αλλεργικής νόσου¹⁷. Διάφορες υποομάδες των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι αποτελούν τους εννοχρηστές της χρόνιας φλεγμονώδους απόκρισης στα αλλεργιογόνα.

Τα TH2 λεμφοκύτταρα προάγουν την αλλεργική αντίδραση με την απελευθέρωση IL-3, IL-4, IL-5 και άλλων κυτοκινών που ενισχύουν την παραγωγή IgE, τη χημειοσταξία και επιβίωση των ηωσινοφίλων στους περιφερικούς ιστούς και την

επιστράτευση των μαστοκυττάρων⁹. Επιπλέον, οι κυτοκίνες που παράγονται από TH2 λεμφοκύτταρα δρουν στον υποθάλαμο του εγκεφάλου και μπορεί να είναι υπεύθυνες για το αίσθημα κόπωσης, κακουχίας και ευερεθιστότητας που συχνά αναφέρουν οι αλλεργικοί ασθενείς.

Η γενετική βάση της αλλεργικής ρινίτιδας

Είναι γνωστό ότι οι ατοπικές παθήσεις: αλλεργική ρινίτιδα, βρογχικό άσθμα και ατοπική δερματίτιδα, παρουσιάζουν ισχυρή οικογενή προδιάθεση και ταυτόχρονα σημαντική φαινοτυπική ποικιλομορφία και αλληλοκάλυψη. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει σημαντικά τη μελέτη της γενετικής τους βάσης. Η ατοπία γενικά χαρακτηρίζεται από γενετική ετερογένεια και πολυγονιδιακή κληρονομικότητα. Με βάση την υπάρχουσα γνώση, πιστεύεται ότι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών γονιδίων και ποικίλων περιβαλλοντικών παραγόντων οδηγούν στην εμφάνιση των αλλεργικών παθήσεων¹⁸.

Το γενετικό μοντέλο της αλλεργίας δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί, φαίνεται όμως ότι η εμφάνιση της αποτελεί αποτέλεσμα συνδυασμού ανάμεσα σε κάποια γενικά γονίδια για την αλλεργία και άλλα ειδικά για συγκεκριμένους αλλεργικούς φαινότυπους¹⁹.

Η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί τη συχνότερη ατοπική νόσο. Για την εμφάνιση της γενετικοί παράγοντες θεωρούνται υπεύθυνοι σε ποσοστό 75% και περιβαλλοντικοί παράγοντες σε ποσοστό 25%²⁰. Την τελευταία δεκαετία, εντατική έρευνα πάνω στη σύνθετη γενετική της αλλεργίας εντόπισε πολλές χρωμοσωμικές περιοχές που συνδέονται με διάφορους αλλεργικούς φαινότυπους. Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών έχουν ως επίκεντρο το αλλεργικό άσθμα και την ατοπία ενώ λιγότερες μελέτες εστιάζουν στην ατοπική δερματίτιδα. Αντίθετα, υπάρχουν μόλις 2 δημοσιευμένες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρονται ειδικά στη γενετική της αλλεργικής ρινίτιδας^{21,22}. Από τις μελέτες αυτές στη μία διενεργήθηκε ευρεία σάρωση του γενώματος σε άτομα με φαινότυπο αλλεργικής ρινίτιδας για πρώτη φορά, ενώ στην πιο πρόσφατη διενεργήθηκε λεπτομερής σάρωση σε συγκεκριμένη χρωμοσωμική περιοχή (3q13-q21) στην οποία υπήρχαν ενδείξεις για παρουσία γονιδίου που σχετιζέ-



►ται με την αλλεργική ρινίτιδα και άλλες ατοπικές παθήσεις.

Γίνεται προφανές λοιπόν ότι τα στοιχεία σχετικά με συγκεκριμένους χρωμοσωμικούς τόπους που σχετίζονται ειδικά με την αλλεργική ρινίτιδα είναι περιορισμένα. Οι τόποι αυτοί αναφέρονται στον πίνακα 3^{21,22}.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στις περιοχές αυτές θα πρέπει να προστεθούν και αρκετές άλλες που είτε φαίνεται ότι σχετίζονται με γενικά γονίδια για την ατοπία είτε έχουν συνδεθεί με άλλες συγκεκριμένες ατοπικές παθήσεις χωρίς όμως να μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα αλληλοκάλυψης. Για το μακρύ σκέλος των χρωμοσωμάτων 3 και 4 που φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον γίνεται ειδική αναφορά παρακάτω.

- Μακρύ σκέλος χρωμοσώματος 4 (4q): Η χρωμοσωμική περιοχή 4q24-q27 ήταν εκείνη που αναδείχθηκε ως υψηλής πιθανότητας να κρύβει κάποιο γονίδιο σχετικό με την αλλεργική ρινίτιδα κατά την πρώτη ευρεία σάρωση του γενώματος σε άτομα με φαινότυπο αλλεργικής ρινίτιδας²². Η μελέτη διενεργήθηκε από τους Haagerup και συνεργάτες το 2001 σε 100 Δανέζικες οικογένειες με αλλεργική ρινίτιδα και εκτός της προαναφερθείσας περιοχής βρέθηκαν άλλοι 8 χρωμοσωμικοί τόποι με μικρότερη πιθανότητα, οι οποίοι έχουν ήδη αναφερθεί. Έκτοτε πάντως δεν υπήρξαν περισσότερα στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία για τη συγκεκριμένη περιοχή.
- Μακρύ σκέλος χρωμοσώματος 3 (3q): Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη, οι Brasch-Andersen και συνεργάτες διεξήγαγαν λεπτή χαρτογράφηση (fine scale mapping) της χρωμοσωμικής περιοχής 3q13.12-q21.2 σε άτομα με φαινότυπο αλλεργικής ρινίτιδας, άσθματος και ατοπικής δερματίτιδας.

Η επιλογή της περιοχής αυτής βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες ευρείας σάρωσης του γενώματος από τους ίδιους ερευνητές στους παραπάνω φαινότυπους²²⁻²⁴.

Η λεπτή χαρτογράφηση ανέδειξε την περιοχή 3q13.31 με υψηλή πιθανότητα να σχετίζεται με την αλλεργική ρινίτιδα. Φαίνεται πάντως ότι στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 3 (3q) είτε υπάρχουν γειτονικές περιοχές με γονίδια που σχετίζονται με διαφορετικές ατοπικές παθήσεις, όπως αλλεργική ρινίτιδα και ατοπική δερματίτιδα, είτε υπάρχει ένα από τα

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ.

Χρωμοσωμική περιοχή
2q12-q33
3q13.31
3q21
4q24-q27
5q13-q15
5q31-q33
6p24-p23
7p14-p15
12p13
14q24
20p13
22q13
Xp21

«γενικά γονίδια» της αλλεργίας. Περισσότερα στοιχεία αναμένονται μετά από νέες μελέτες.

Συμπέρασμα

Η πρόοδος στην κατανόηση των βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών της αλλεργικής ρινίτιδας υπήρξε ραγδαία τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, αρκετά σημεία παραμένουν ακόμα σκοτεινά, ιδιαίτερα αναφορικά με τη γενετική βάση των παραπάνω μηχανισμών. Γενικά, η έρευνα της γενετικής βάσης της αλλεργικής ρινίτιδας βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο. Απαιτούνται σύντομα νέες μελέτες οι οποίες θα αναδείξουν καινούργιες υποψήφιες χρωμοσωμικές περιοχές ή θα επιβεβαιώσουν τη σχέση με τη νόσο των ήδη υποψηφίων²⁵.

Οι μελέτες αυτές αναμένεται να δώσουν περισσότερες απαντήσεις και να εισάγουν αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές.

Βιβλιογραφία

1. Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ. Allergy and Immunology. An Otolaryngic Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
2. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: com-

plete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:478-518.

3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J Allergy Clin Immunol, 2001; 108:5174-334.
4. Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ. Allergy and Immunology. An Otolaryngic Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
5. Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ. Allergy and Immunology. An Otolaryngic Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
6. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(Suppl. 6, part 2):S599-S604.
7. Gelfand EW. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(Suppl 5):S135-S138.
8. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(Suppl. 6, part 2):S599-S604.
9. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. J Immunol 1992; 148:2390-4.
10. Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenges, III: the priming effect in allergic rhinitis. J Allergy 1969; 43:33-44.
11. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, Epidemiology, Pathophysiology, Detektion, and Diagnosis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(Suppl 1):S1-S8.
12. Naclerio RM. Allergic rhinitis. N Engl J Med 1991; 325:860-9.
13. Mygind N, Naclerio R. Allergic and nonallergic rhinitis. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
14. Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ. Allergy and Immunology. An Otolaryngic Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
15. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. N Engl J Med 1985; 313:65-70.
16. Bascom R, Pipkorn U, Lichtenstein LM, Naclerio RM. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge: effect of systemic steroid pretreatment. Am Rev Respir Dis 1988; 138:406-12.
17. Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ. Allergy and Immunology. An Otolaryngic Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
18. Nolte H, Backer V, Porsbjerg C. Environmental factors as a cause for the increase in allergic disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87(6 Suppl 3):7-11.
19. Bames KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 106(5 Suppl):S192-200.
20. 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(9): 885 ± 890.
21. C Brasch-Andersen, A Haagerup, A D Borglum, J Vestbo and T A Kruse. Highly significant linkage to chromosome 3q13.31 for rhinitis and related allergic diseases. J. Med. Genet. 2006; 43:10-16.
22. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse TA. Allergic rhinitis - a total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4q24-q27. Eur J Hum Gen 2001; 9:945-952.
23. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse TA. Asthma and atopy - a total genome scan for susceptibility genes. Allergy 2002; 57(8):680-6.
24. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Dahl R, Binderup HG, Tan Q, Kruse TA. Atopic dermatitis - a total genome-scan for susceptibility genes. Acta Derm Venereol 2004; 84(5):346-52.
25. Karatzanis AD, Samara KD, Zervou M, Tzortzaki E, Helidonis ES, Sifakias N, Velegarakis GA. Assessment for microsatellite DNA instability in nasal cytology samples of patients with allergic rhinitis. Am J Rhinol 2007; 21(2):236-40.