

# Astma ir nėštumas: prenatalinė epigenetinė sąveika

Danielius Serapinas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, Mykolo Romerio universitetas

**Reikšminiai žodžiai:** astma, epigenetika, embrionas, motinos mityba, nėštumas.

**Santrauka.** Nėštumas – itin svarbus raidos programavimo laikotarpis. Straipsnyje nagrinėjami mechanizmai, kurie įrodo motinos sveikatos būklės bei gyvenimo būdo svarbą epigenetiškai slopinant arba aktyvinant besiformuojančio vaisiaus genus. Tyrimai, nagrinėję metų laikų įtaką pradėjimo momentu, nustatė, kad spalio ir lapkričio mėnesiais gimę vaikai turi dukart didesnę tikimybę iki keturių metų amžiaus tapti alergiškais maistui nei tie, kurie gimė birželį arba liepą. Tai susiję su augalų žiedadulkių poveikiu embrionui jautriu nėštumo laikotarpiu. Naujausias tyrimas pateikė duomenų apie folio rūgšties, kaip metilo grupės šaltinio, svarbą genų hipermetilavimo procese. Tyrimai su gyvūnais leido padaryti naujas išvadas, kad nuo alergijos apsaugantis mechanizmas, sąlygotas mikrobu ekspozicijos nėštumo metu, gali būti sąlygotas vaisiaus Th1 genų slopinimo juos metilinant. Pastarųjų metų moksliniai tyrimai, rodantys prenatalinių veiksnių (mitybos tipo, mikrobinio kontakto, rūkymo, vaistų) svarbą vystantis vaisiaus imuninei sistemai bei polinkiu sirgti astma ir kitomis alerginėmis ligomis, suteikia galimybes imtis pirminės profilaktikos mažinant alerginių ligų atsiradimo tikimybę.

Nėštumas – ypatingas bei pokyčių kupinas laikotarpis tiek motinai, tiek vaisiui. Sudėtingi fiziologiniai medžiagų apykaitos ir hormonų pokyčiai turi įtakos tam, kad didėja moterų, kenčiančių nuo astmos, skaičius. Astma yra laikoma viena labiausiai paplitusių ligų, sunkinančių nėštumą maždaug 10 proc. nėščiųjų. Vaisiui nėštumas yra neginčytinai kritiškiausias sveikatos programavimo laikotarpis. Nėštumo laikotarpiu smarkiai pakinta motinos fiziologija, kad palaikytų papildomą vaisiaus ir placentos mitybą, deguonies ir atliekų išskyrimo poreikius. Šie sudėtingi prisitaikymo pokyčiai gali pabloginti motinos lėtines ligas, pavyzdžiui, astmą.

Nauji tyrimai rodo, kad 55 proc. astma sergančių moterų nėštumo metu buvo ligos paūmėjimų ir sunkių paūmėjimų, kurie būdingesni sunkios eigos ligai [1]. Astma gali ne tik sutrikdyti motinos prisitaikymą nėštumo metu, bet ir pakeisti placentos funkcijas, dėl ko padidėja prieššlaikinio gimdymo [2], įgimtos ydos [3], negyvo vaisiaus gimimo [4] ir vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika [4].

## NĖŠTUMO ĮTAKA MOTINOS IMUNINEI FUNKCIJAI

Naujagimio placenta išskiria baltymus, steroidinius hormonus, mikrodaleles, įskaitant egzosomas, ir ląsteles į motinos cirkuliaciją. Daugelis jų prisideda prie nėščiosios imuninės sistemos kitimo – nuo Th1 limfocitų sąlygoto ląstelinio imuniteto vyravimo į humoralinio atsako vyravimą dėl Th2 limfocitų. Nėštumas pakeičia motinos citokinų gamybą: santykinai sumažėja Th1 reakcijos į aplinkos antigenus [5] bei į naujagimių aloantigenus [6]. Alergiškų nėščiųjų IFN

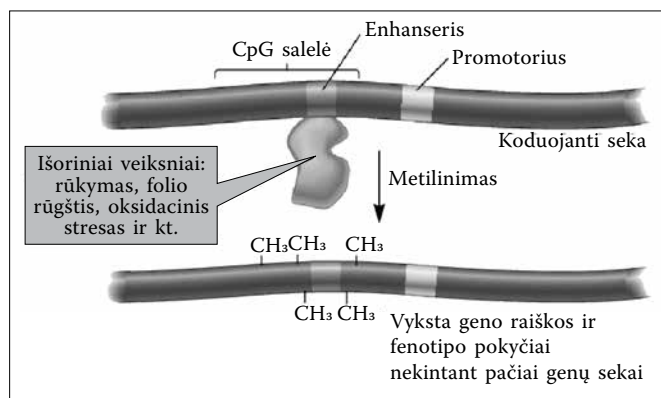
γ reakcija buvo silpnesnė [6]. Imunosupresiniai ir reguliavimo citokinai (IL-10 ir TGF β) taip pat atlieka vaidmenį skatinant imuninę tėvo aloantigenų toleravimą nėštumo metu. Yra naujų įrodymų, kad šios reguliavimo reakcijos yra sukeltos prieš apvaisinimą per poveikį CD4+/CD25+/FoxP3+ motinos ląstelėmis po sąveikos su tėvo antigenais, esančiais spermoje [7]. Tačiau iki šiol neaišku, ar ankstesnis tėvo antigenų poveikis (per ankstesnius nėštumus) gali turėti įtakos reguliuojant T ląstelių aktyvumą [8].

## MOTINOS ASTMOS POVEIKIS PLACENTOS IMUNINEI FUNKCIJAI

Kadangi nėščiosios astma kelia vaisiaus augimo sulėtėjimo ir prieššlaikinio gimimo riziką [2, 4], tiriama, ar astma susijusi su placentos uždegimo citokinų pokyčiais, pavyzdžiui, TNF α, IL-1 β, IL-6, IL-8 ir IL-5. Buvo nustatytas įdomus faktas: kai nėščioji sirgo lengva astma, placenta šių uždegimo citokinų išskyrė daugiau, tačiau tik tuo atveju, kai vaisius buvo moteriškosios lyties [9]. Tai susiję su lyties sąlygotais vaisiaus kortizolio skirtumais: astma sergančių nėščiųjų placentos imuninė funkcija yra kontroliuojama kortizolio, priklausomai nuo vaisiaus lyties [10].

## NĖŠTUMAS – KRITIŠKAS VAISIAUS RAIDOS PROGRAMAVIMO LAIKOTARPIS

Daug eksperimentinių modelių rodo, kad aplinkos pokyčiai vystantis vaisiui kritišku metu gali labai paveikti genetiškai



**Pav.** Išorinių veiksnių epigenetinis poveikis DNR metilinimui ankstyvosios embriono raidos metu, sąlygojantis genų raiškos, fenotipo ir polinkio į ligas pokyčius

identišką gyvūnų fenotipą, nepaisant epigenetinio pasikeitimo mechanizmų [11]. Epigenetika nagrinėja įvairių veiksnių įtaką genų raiškai (ekspresijai). Epigenetinė genomo reguliacija daugiausia pasireiškia DNR grandinės metilinimu [3]. Kai DNR metilinta, negali vykti DNR transkripcija, tuo pačiu nesigamina DNR koduojami baltymai (pav.). Tai reiškia, kad geno raiškos tuo atveju nėra. Dalis genų yra aktyvūs, tai yra ekspresuojami, dalis – neekspresuojami. Katalizuojant fermentui metiltransferazei, metilinamos geno reguliacinės dalies promotoriaus arba greta jo esančios citozino ir guanino sankaupos (dar vadinamos CpG saulėmis). Normaliomis sąlygomis pasireiškia ir atlieka savo funkciją tik nemetilintas genas. Ribonukleorūgštis (RNR) polimerazė tiesiogiai ar jos tarpininkai atpažįsta genų promotoriaus nukleotidų sekas ir sąlygoja transkripciją. Įvykus promotoriaus metilinimui, genų raiška nuslopsta. Tai itin aktualu tam tikroms ligoms atsirasti. Epigenetiniai pokyčiai yra svarbiausi genų aktyvinimo ar slopinimo procese keičiant DNR bei histonų metilinimą ir chromatiną, kaip matyti 1 paveiksle. Epigenetinius procesus veikiantys veiksniai gali būti rūkymas, tam tikrų vaistų ar maisto produktų vartojimas. Genų raiškos natūralus plastiškumas leidžia prisitaikyti prie kintančios aplinkos sąlygų. Nors šios vystymosi programavimo sąvokos yra gerai ištirtos kitose srityse, alerginės ligos epigenetinių modelių atsirado tik pastaruosiu metu. Dabar aišku, kad ir motinos alergijos fenotipas ir aplinkos poveikis nėštumo metu kritiškai lemia vaikų alerginės ligos riziką. Tikriausiai vienas žymiausių pastarojo meto vystymosi modelių aiškiai rodo, kad motinos mityba nėštumo metu (folio rūgšties dozė) gali turėti įtakos vaiko polinkiui į alergiją per epigenetinius mechanizmus [12–14].

### VAISIAUS IMUNITETO RAIDAI: NAUJI EPIGENETIKOS KONTROLĖS ĮRODYMAI

Ilgą laiką buvo domimasi naujagimių Th1/Th2 poliarizacijos reguliavimu ir kaip nuo to priklauso vėlesnė imuninė raida, o dabar labiau susidomėta kitos T ląstelių populiacijos vaidmeniu, įskaitant Tregs, ir prouždegimo Th17 ląstelėmis brendimo procese. Be to, yra įrodymų, kad visi šie būdai reguliuojami epigenetiškai [15]. Geno promotoriaus metilinimas yra pagrindinis epigenetinis mechanizmas, kuris

kontroliuoja Th1 raišką. Sumažėjęs IFN  $\gamma$  kiekis nebrandžioje naujagimio CD4+ T ląstelėse (palyginti su suaugusiais) yra susijęs su IFN  $\gamma$  genų promotoriaus metilinimu (genų raiškos nuslopinimu) [16]. Naujausi tyrimai rodo, kad naujagimių Treg funkcija taip pat yra silpnesnė nei suaugusiųjų [17, 18], o epigenetinis pasikeitimas (demetilinimas) yra būtinas FoxP3 geno raiškai ir Treg diferenciacijai [19, 20]. Buvo nustatyta, kad veiksniai, kurie skatina genų metilinimą, gali padidinti ligos riziką nuslopindami mechanizmus (Th1 ir Treg diferenciaciją), kurie paprastai blokuoja Th2 alerginę diferenciaciją [21]. Motinos vartojama folio rūgštis (mitybos metilo donoras) sąlygoja reguliacinių genų metilinimą (nuslopinimą) plaučių audinyje, alerginių kvėpavimo takų ligų vystymąsi bei sukelia sisteminį organizmo alerginį atsaką. Tai iškėlė klausimų bei abejonių dėl rekomenduojamo folio rūgšties skyrimo nėštumo metu, kai pasaulyje toks didelis alergijos paplitimas.

### MOTINOS ATOPIJOS IR KITŲ ENDOGENINIŲ MOTINOS VEIKSNIŲ POVEIKIS VAISIAUS IMUNITETO RAIDAI

Motina suteikia pirminę aplinką vaisiaus raidai. Jos imuninės reakcijos į aplinką veikia ir vaisiaus raidą. Tai vyksta dėl motinos ir vaisiaus sąveikos ir motinos antikūnų, citokinų, ląstelių ir kitų dar neatpažintų veiksnių perdavimo per placentą. Nors gyvūnų modeliai skiriasi nuo žmogaus situacijos, akivaizdu, kad motinos alergeniui specifiniai IgG, perduodami per placentą arba motinos pieną, skatina vaiko toleranciją ir kad IFN  $\gamma$  yra lemiamas šiame procese [22, 23]. Kitas įdomus iki šiol neištirtas reiškinys yra tas, kad nemažai motinos ląstelių prasiskverbia pro placentą, įsitvirtina vaisiaus limfmazgiuose ir taip skatina vystytis CD4+, CD25, FoxP3+, Tregs, kurie slopina vaisiaus reaktyvumą į motinos antigenus [24]. Ši antigeno specifinė tolerancija, sukurta gimdoje, išlieka bent iki paauglystės ir yra svarbi reguliuojant imunines reakcijas po gimimo [24].

Motinos alergija yra žinomas rizikos veiksnys kūdikiui sirgti alerginėmis ligomis. Tolesni tyrimai nustatė imuninius požymius, kurie rodo, tikimybę išsivystyti vaiko alerginėms ligoms ateityje.

Geriausiai ištirtas požymis – Th1 ląstelių funkcinis nebrandumas [25]. Tačiau dabar atsiranda įrodymų, kad alerginė liga gali būti susijusi su susilpnėjusia Treg funkcija [26] ir įgimto imuniteto skirtumais [27]. Buvo identifikuota daug naujų žymenų, susijusių su alergijos rizika (motinos alergija) arba vėlesne alergine liga. Vienas jų eotoksinas – pastebėta, kad astma sergančių moterų virkštelės kraujyje jo kiekis didesnis [28], o didelės rizikos naujagimių organizme CD30 raiška CD4+ T ląstelėse silpnesnė [29]. Didesnis kiekis proalerginių žymenų virkštelės kraujyje, įskaitant su Th2 susijusių makrofagų gaminamų chemokinių kiekį [MDP (CCL22)], taip pat susijęs su didesne rizika susirgti alergine liga per pirmuosius dvejus gyvenimo metus [30]. Ypatingos svarbos T ląstelių signalinių molekulių raiška (baltymų kinazė C zeta) skiriasi priklausomai nuo to, ar išsivystys alerginė liga [31]. Ateityje šių mechanizmų geresnis supratimas gali sudaryti prielaidas ankstyvai alerginių ligų profilaktikai.

## NĖŠČIOSIOS APLINKOS POVEIKIS VAISIAUS IMUNITETO FORMAVIMUISI IR ALERGIJOS IŠRAIŠKAI

Daugelis aplinkos rizikos veiksnių (įskaitant sumažėjusį mikroorganizmų poveikį, mitybos pokyčius ir aplinkos teršalus) prisideda prie alerginių ir autoimuninių ligų vystymosi, darydami ankstyvą įtaką pagrindinėms imuninėms ir reguliacinėms reakcijoms. Nors yra įrodymų, kad imuninė funkcija reguliuojama epigenetinių mechanizmų [32], epigenetiniai modeliai, paaiškinantys alerginių ligų padažnėjimą, tik pradeda atsirasti [13, 14].

### Nėščiosios mityba

Gerai žinoma, kad motinos mitybos pokyčiai nėštumo metu turi įtakos vaisiaus vystymosi programavimui ir daugelio organų sistemų ligos rizikai [11], daug nėščiosios mitybos veiksnių yra priskirti vaisiaus imuniteto vystymosi ir alergijos rizikos veiksniams [33]. Įrodyta, kad būdingiausi mitybos modeliai, kaip antai Viduržemio jūros dieta, gali apsaugoti vaiką nuo švokštimo (kvėpavimo takų obstrukcijos) ankstyvoje vaikystėje [34, 35]. Kitos studijos ištyrė specifinių maisto medžiagų poveikį, ir daugiausia dėmesio sulaukė folio rūgšties epigenetinis poveikis (kaip minėta anksčiau) [14]. Nors šių veiksnių svarba žmonėms dar nėra gerai iširta, naujas tyrimas [36] rodo, kad folio rūgšties papildai nėštumo metu susiję su didesniu spazminiu kvėpavimu (švokštimu) vaikystėje. Šis naujas alerginės patogenezės faktas turi būti detalai iširtas. Kitos specifinės maisto medžiagos, susijusios su alerginės ligos profilaktika ar patogenezė, yra įvairios polinesočiosios riebalų rūgštys (PNRR), antioksidantai ir specifiniai vitaminai bei mikroelementai [33]. Iš jų n-3 PNRR yra geriausiai iširtos stebėjimo studijomis ir atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais [37]. Nauji tyrimai rodo žuvų taukų vartojimo nėštumo metu [38] ilgalaikį teigiamą poveikį (astmos mažinimas), taip pat poveikį naujagimio imuninei sistemai [39].

### Mikrobinis poveikis nėštumo metu

Nors poveikis po gimimo gali būti svarbesnis imuninės sistemos brendimui, tyrimai su gyvūnais aiškiai rodo, kad apsaugoti vaiką nuo alerginės ligos gali ir prenatalinis (buvimo gimdoje) bei patogeninių [40] ir nepatogeninių mikrobinių produktų [41] poveikis. Naujo tyrimo, atlikto Naujojoje Zelandijoje, duomenimis, kaimo aplinka prenataliniu laikotarpiu apsaugo vaikus nuo egzemos, astmos ir alerginio rinito vystymosi vaikystėje – toks poveikis buvo nepriklausomas nuo postnatalinio poveikio [42]. Ši išvada atitinka ankstesnius Vokietijos tyrimų duomenis, kad didesnis kontaktas su bakterijomis fermose prenataliniu laikotarpiu yra susijęs su įgimto imuniteto reakcijas koduojančių genų raiška ir sumažina alerginės ligos riziką palikuonims [43]. Nauji tyrimai rodo, kad tai susiję ir su pakitusiu alergenams specifinių IgE kiekiu virkštelės kraujyje [44]. Jau esama pirmųjų gyvūnų modelio įrodymų, kad mikroorganizmų poveikis (sutrikdo IFN  $\gamma$  promotoriaus metilinimą) pakeičia imuninį vaisiaus vystymąsi per epigenetinius mechanizmus. Gyvūnų modelio tyrime, siekiant įvertinti galimą antialerginį poveikį, buvo naudojama bakterijų padermė *Acinetobacter*, kurios

labai didelis kiekis randamas fermose. Vaikingsoms gyvūnų patelėms įkvėpiant šių nepatogeninių bakterijų, jų jauniklių kvėpavimo takų uždegimas buvo ženkliai mažesnis. Buvo nustatyta ženklių Th1 IFN  $\gamma$  gamybos skirtumų paveiktos motinos vaisių organizme, kurie buvo tiesiogiai susiję su Th1 IFN  $\gamma$  promotoriaus metilinimo pokyčiais. Tai turbūt pirmas tyrimas, kuris rodo, kad mikrobinis kontaktas keičia vaisiaus imuninę raidą per epigenetinius mechanizmus. Tiriant žmones, mikrobinių produktų naudojimas paprastai apsiriboja probiotikais. Nors yra įrodymų, kad šie produktai gali sumažinti egzemos riziką [45], galima priklausomybė nuo padermės [46] ir nėra aišku, ar toks poveikis yra prenatalinio ar postnatalinio poveikio (arba abiejų) rezultatas. Viename tyrime [47] davus probiotiko bakterijų per paskutines nėštumo savaites, virkštelės kraujyje padaugėjo citokinų IFN  $\gamma$ . Tačiau kitas tyrimas šių duomenų nepatvirtino [48].

### Pradėjimo laikas ir vaiko alergija

Suomijos mokslininkų tyrimo duomenimis, apie 9,5 proc. rudenį gimusių vaikų pasireiškė alerginė reakcija, tuo tarpu iš gimusių vasarą – 5 proc. [49]. Tyrime buvo analizuoti duomenys 5920 vaikų, gimusių viename Suomijos regione tarp 2001 m. balandžio ir 2006 m. kovo mėnesio. Rudenį gimę vaikai tris kartus dažniau buvo alergiški pienui bei kiaušiniams nei gimusieji vasarą. Tyrėjai mano, kad tokius skirtumus lemia gimdoje esančio vaisiaus sąlytis su žiedadulkėmis kritiniu nėštumo laikotarpiu [49]. Dažniausiai trečiąjį nėštumo mėnesį vaisius pradeda gaminti antikūnus. Žiedadulkės sukelia antikūnų IgE sintezę vaisiaus organizme, kuri susijusi su alergija maistui. Vaikai, kurių ankstyvojo vystymosi gimdoje laikotarpis sutapo su plačialapių medžių žiedadulkių sezonu, yra linkę jautriau reaguoti į maisto alergenų nei kiti vaikai.

### Nėščiosios rūkymas

Turima įtikinamų duomenų, kad motinos rūkymas nėštumo metu lemia daug nepalankių padarinių vaisiui, įskaitant poveikį plaučių funkcijai bei astmos rizikai. Kai kuriais kitais naujais tyrimais [50, 51] įrodyta, kad motinos rūkymas didina astmos riziką. Nors sunku atskirti prenatalinio ir postnatalinio rūkymo poveikį, ankstesni tyrimai parodė, kad šis poveikis yra didesnis gimdoje [52]. Priešingai, Japonų tyrimo [51] duomenimis, su naujagimio spazminiu kvėpavimu postnatalinis poveikis susijęs labiau nei prenatalinis. 10 metų perspektyviojo tyrimo (1314 vaikų) [53] rezultatai rodo, kad motinos rūkymas yra stiprus rizikos veiksnys alerginiam jautrumui bei astmai išsivystyti, tačiau tik alergiškų tėvų vaikams.

### Nėščiosios vartojamų vaistų poveikis

Vieni iš naujausių duomenų – didelės apimties tyrimo išvados [54], įrodančios, kad kontaktas su rūgštį slopinančiais vaistais nėštumo metu didina riziką vaikams susirgti alergija. Nors toks įrodymas pirmasis tiriant žmones, gyvūnų tyrimais nustatytas panašus poveikis. Mechanizmas nėra aiškus, bet daroma prielaida, kad šie vaistai gali sutrikdyti normalų denaturavimą ir proteolizę absorbuotų antigenų, kurie potencialiai didina abu lygius ir imunogeniškumą.

Per pastaruosius metus paskelbta publikacijų [55–57], kuriose atskleidžiama, kad paracetamolio vartojimas nėštumo metu yra vaikų astmos rizikos veiksnys, kas paremia ankstesnius pastebėjimus [58]. Kadangi paracetamolis iš-eikvoja antioksidanto glutationo kiekį, jis prisideda ir prie plaučių ir imuninės funkcijų pokyčių. Nors poveikis nėra labai ženklūs, šio potencialaus rizikos veiksnio galima iš-ventgti, tačiau tam reikalingi tolesni tyrimai. Dažnėjantis antibiotikų vartojimas yra dar vienas veiksnys, galintis turėti įtakos mikrobu kolonizacijai [59].

### Gimdymo metodo poveikis

Paskelbta duomenų, kad gimimas ne natūraliais gimdymo takais (cezario pjūvis) yra susijęs su didesne astmos rizika. Tai nustatyta dviem metaanalizėmis [60, 61], apėmusiomis didelius tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1,8 milijono Norvegijos vaikų [62], atvejo ir kontrolės tyrimus, atliktus Suomijoje [63], ir mažesnę, bet gerai apibrėžtą kohortą JAV [64], – visų jų išvados panašios. Tačiau manoma, kad cezario pjūvio sąsaja su didesne astmos rizika gali būti nulemta ne tiek gimdymo metodo [62], kiek kitų veiksmų esant didelės rizikos nėštumui (pvz., gimdymo metu skiriamais antibiotikais) [65].

### Stresas nėštumo metu

Pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašis ir imuninė sistema yra glaudžiai susijusios, nes antinksčių gliukokortikoidų gamyba moduliuoja uždegimo reakcijas. Placentos imuninė sistema taip pat iš dalies reguliuojama gliukokortikoidų. Nėštumai, kai sergama uždegimo ligomis, kurios aktyvina PHA ašį, taip pat susiję su placentiniu Th1 citokinių stimuliavimu ir blogesne vaisiaus prognoze. Motinos astmos poveikis placentos imuninei funkcijai yra specifiskai reguliuojamas kortizolio, bet priklausomai nuo vaisiaus lyties [9]. Tai gali turėti ilgalaikį poveikį kitoms PHA funkcijoms ir imuninei funkcijai vaikystėje – ankstesniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad kiti ankstyvieji fiziniai stresoriai (endotoksino poveikis) turi ilgalaikį poveikį PHA funkcijai ir imuninei naujagimio funkcijai [66].

Nors yra duomenų apie sąsajas tarp psichologinio streso ir imuninės sistemos funkcijų, motinos nuotaikos poveikis ir psichologinis stresas nėštumo metu vaisiaus imuniniam vystymuisi nėra iki galo supras-tas. Pastebėta, kad nėščiujų, kurios pasireiškia depresijos simptomų, naujagimių organizme savaime gaminasi daugiau citokinių, įskaitant IL-6 ir IL-10, o stimuliuojamų citokinių reakcijos į bakterinius antigenus ir alergenus yra stipresnės [67].

### IŠVADOS

Fiziologiniai, medžiagų apykaitos ir imuniniai pokyčiai, kurie vyksta nėštumo metu, gali turėti įtakos kasmet didėjančiam asma sergančių moterų skaičiui. Atpažinimas ir tinkamas gydymas yra svarbus motinų sveikatai pagerinti ir vaisiaus augimo sulėtėjimo, kitai vaisiaus sergamumo bei mirtingumo rizikai sumažinti. Remiantis dabartiniais įrodymais manoma, kad poveikis vaisiui esant gimdoje turi didesnės įtakos perinatalinei imuninei funkcijai nei genų

sekų paveldėjimas. Motinos alergija (daugiau nei tėvo) yra pagrindinis naujagimio Th1 ląstelių funkcijos ir polinkio į ligą veiksnys. Prenatalinis poveikis (pvz., motinos mityba, mikrobu poveikis, rūkymas) gali modifikuoti imuninę naujagimio funkciją. Apibendrinant galima teigti, kad aplinkos poveikis nėštumo metu turi epigenetinį poveikį vaisiaus genų raiškai ir taip pakeičia polinkį į astmą. Genų, kurie gali būti nuslopinti arba suaktyvinti bei susiję su alergijos ir astmos išsivystymu, nustatymas padės išsiaiškinti priežastinius ligos mechanizmus bei įvardyti tikslius priežastinius veiksmus. O tada bus galima taikyti ankstyvą priežastinę alerginių ligų profilaktiką.

### ASTHMA AND PREGNANCY: PRENATAL EPIGENETIC ASSOCIATIONS

**DANIELIUS SERAPINAS**

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES,  
MYKOLAS ROMERIS UNIVERSITY

**Keywords:** asthma, epigenetics, embryo, folate, maternal diet, pregnancy.

**Summary.** Pregnancy is arguably the most critical period of developmental programming. Here, we particularly focus on the emerging paradigm that disease propensity is epigenetically determined by maternal exposures that have the capacity to activate or silence fetal genes. Children having their early gestational period in the pollen season for broad-leaved trees are more prone to sensitisation to food allergens than other children. The most notable recent candidate to emerge in this role has been dietary folate, a methyl donor clearly associated with changes in gene expression and disease susceptibility through gene hypermethylation. Animal studies also provide the first evidence that the allergy protective effects of microbial exposure in pregnancy may be mediated by changes in methylation of Th1 genes of the offspring. New studies reinforce the importance of in-utero exposures (including dietary nutrients, microbial products, cigarette smoking, and certain maternal mediations) in fetal immune development and in programming the susceptibility to asthma and allergic disease.

### LITERATŪRA

- Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1046–1054.
- Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 137–143.
- Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008; 63: 981–987.
- Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, et al. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009; 64: 101–106.
- Breckler L, Hale J, Jung W, et al. Modulation of in vivo and in vitro cytokine production over the course of pregnancy in allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 2009.
- Breckler LA, Hale J, Taylor A, et al. Pregnancy IFN-gamma responses to foetal alloantigens are altered by maternal allergy and gravidity status. *Allergy* 2008; 63: 1473–1480.
- Robertson SA, Guerin LR, Bromfield JJ, et al. Seminal fluid drives expansion of the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. *Biol Reprod.* 2009 May; 80(5): 1036–45.
- Bernsen RM, Nagelkerke NJ. Impairment of regulatory T cells in cord blood of atopic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 841; author reply 841.
- Scott NM, Hodyl NA, Murphy VE, et al. Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J Immunol* 2009; 182: 1411–1420.
- Clifton VL. Sexually dimorphic effects of maternal asthma during pregnancy on placental glucocorticoid metabolism and fetal growth. *Cell Tissue Res* 2005; 322: 63–71.

*Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 67) redakcijoje.*