

# Mi az összefüggés az asztma és az YKL-40 között?

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

gencsak elcsodálkoztam, amikor az egyik neves gyermekallergológiai folyóiratban megjelent cikk címében az YKL-40 rövidítéssel találkoztam<sup>1</sup>. Mivel ez a címben mindenfajta magyarázat nélkül szerepelt, a szerzők és a szerkesztők feltételezték, hogy mindenki tudja, mi ez. Én nem tudtam – és azt gondoltam, talán más is járhat hasonló cipőben. Ezért utánanéztam, és úgy döntöttem, elmesélem mindenkinek, akit érdekel.

## Az YKL-40 név jelentése

1986-ban egy nomenklatura bizottság úgy döntött, hogy a csontrendszerrel összefüggésben lévő fehérjéket úgy kell elnevezni, hogy a név elején tüntessék fel a fehérje amino-terminális végén lévő első három aminosav egybetűs rövidítését, majd utána egy kötőjellel összekapcsolva, arab számmal jelölve a kilodaltonban meghatározott molekulárisúlyát<sup>2</sup>.

Nagyon röviden fogalmazva, az YKL-40 egy olyan kitináz-szerű fehérje, amelyiknek 40 kilodalton a molekulárisúlya (erre utal a 40) és az amino-terminális végén lévő első három aminosav a tirozin, a lizin és a leucin, melyeknek az Y, a K és az L az egy betűs rövidítése. Az aminosavak nevének nemzetközi megállapodás szerinti rövidítéseit az 1. táblázat mutatja.

## Az YKL-40 felfedezése

Büszkék lehetünk arra, hogy a molekulát 1990-ben egy – akkor éppen Kanadában dolgozó – debreceni bőrgyógyász kollégánk, Nyirkos Péter fedezte fel. (Csak akkor még nem tudta, hogy később YKL-40 lesz a neve és azt sem, hogy valamilyen módon az asztmával is összefüggésbe hozható lesz.)

Kanadai munkatársaival izületi gyulladásban szenvedő emberekből kinyert szinoviális sejteket tenyésztettek,

és azt tapasztalták, hogy azok kiválasztanak egy olyan anyagot, amelyet más szervből (pl. a bőrből és a tüdőből) származó fibroblasztok nem produkálnak. Rájöttek, hogy ez az anyag heparin-kötéssel jól tisztítható, s mivel savanyú Schiff-reakció során festődik, azt is kikövetkeztették, hogy glikoprotein természetűnek kell lennie. Molekulárisúlyát SDS poliakrilamid gélelektroforézis alapján – más, ismert molekulárisúlyú anyagokkal összehasonlítva – 39 kDa-nak vélték. Meghatározták az N-terminálisan elhelyezkedő első 24 aminosavat is. Egy betűvel jelölve ezek a következők voltak: YKL-VCYY... stb. Mint látjuk, a tirozin–lizin–leucin (YKL) sorrendet már ők is helyesen ismerték fel. Az akkor hozzáférhető nemzetközi adatbázisban csupán egyetlen hasonló fehérjét találtak, amit a nem laktáló tehének tőgye szekretál. Mindkettőben közös, hogy az extracelluláris térbe választódnak ki. Megállapították, hogy ez egy nagyon konzervatív glikoprotein, és feltehetően fontos élettani szerepe van. A szerzők szerénységére jellemző, hogy egyáltalán semmilyen nevet nem próbáltak adni a felfedezettjüknek<sup>3</sup>.

1. táblázat: Az aminosavak nevének egybetűs rövidítései

aminosav	rövidítés	aminosav	rövidítés
alanin	A	aszparagin	N
cisztein	C	pirrolizin	O
aszparaginsav	D	prolin	P
glutaminsav	E	glutamin	Q
fenilalanin	F	arginin	R
glicin	G	szerin	S
hisztidin	H	treonin	T
izoleucin	I	szeleno-cisztein	U
lizin	K	valin	V
leucin	L	triptofán	W
metionin	M	tirozin	Y

Nyirkos Péter közlése után két évvel *Julia Johansen* is felfedezte ugyanezt a fehérjét egy MG63 „nevű” humán oszteoszarkóma sejtenyészet termékeként<sup>4</sup>.

## Az YKL-40 genetikája és térszerkezete

1993-ban *Hakala és munkatársai* elvégezték a fehérje (melyet ők human cartilage gp-39-nek neveztek el) részletes biokémiai és genetikai vizsgálatát<sup>5</sup>. Ennek során kiderült, hogy 383 aminosavból áll, molekulásúlya (a nem glikozilált formában) 40 476 (tehát több, mint amit a poliakrilamid géldiffúzió alapján gondoltak). A génbankok nyilvántartása szerint nagymértékben hasonlít a baktériumok és a gombák kitináz enzimjére, de a szerzők vizsgálata szerint nincs kitináz aktivitása. A termelését kódoló gén az 1. kromoszómán található (1q31-q32) és 10 exont tartalmaz. A többi, kitinázhoz hasonló protein génje is az 1-es kromoszómán van.

Krisztallográfias vizsgálattal az YKL-40 szerkezetét is megismerhettük. Eszerint a többi 18 glikozil-hidrolázhoz hasonlóan két globuláris doménje van. Az YKL-40 egy lektin, amely szénhidrátot köt meg. 5 cisztein molekulája van, melyek közül 4 részt vesz diszulfid hidak kialakításában.

Két fontos mutációja van: egyikben a 140. aminosav helyén a katalitikus glutaminsav leucinra, a másikkban a 138. aminosav helyén a katalitikus aszparaginsav alaninra módosul. Mindkét mutáció befolyásolja az YKL-40 hidroláz aktivitását<sup>6</sup>.

## Az YKL-40 jelenléte gyulladásos betegségekben

A nomenklatúra bizottság irányelveinek megfelelő „YKL-40” elnevezés *Johansentől* származik<sup>7</sup>. 1993-ban munkatársaival 49 gyulladásos vagy degeneratív csontbetegségben szenvedő beteg szérumban és ízületi folyadékjában határozták meg az általuk YKL-40-nek elnevezett fehérje koncentrációját. Az egészséges felnőttek szérumban YKL-40 szintje 36–64 µg/l között volt (átlagosan: 50 µg/l), míg rheumatoid gyulladásban szenvedőkön 93–152 µg/l között (átlagosan: 112 µg/l). Az ízületi folyadékban a szérumban szint 15-szörösét találták. Mindezek alapján úgy vélik,

az YKL-40 meghatározás jó jelzője lehet a csontozatot érintő betegségek aktivitási fázisának<sup>7</sup>.

Ha már szóba kerültek a kitináz enzimek, érdemes néhány szót szólni magáról a kitinről is. A kitin egy N-acetil-glukozaminokból álló, a cellulóz után a természetben második leggyakrabban előforduló polimer. Nemcsak a rovarok külső vázát alkotja, hanem a gombaspórák és -fonalak, valamint a paraziták mikrofilamentumainak a falában is megtalálható.

A természetben az egyensúlyáért a kitint termelő és az azt lebontó enzimek felelősek. Az emberben ugyan nincs kitin, de a kitint lebontó enzimeket sok száz millió évvel ezelőttről megőrizte a génünk. Két ilyen enzimcsaláddal rendelkezünk. Az egyik megőrizte a kitináz aktivitását, ebbe a családba tartozik például az „acidic mammalian chitinase” és „chitotriosidase”. Az YKL-40 pedig egy kitináz aktivitással nem rendelkező, kitináz-szerű enzim, heparint és kitint kötő lektin, amely a „human glycosyl hydrolase 18” családba tartozik. Ugyanebbe a családba még hét másik kitináz-szerű protein is tartozik, melyek közös sajátossága, hogy prolint és cysteint is tartalmaznak, az N-terminális végük és a katalitikus aktivitásért felelős régiójuk nagymértékben (70%-ban) hasonló, viszont a C-terminális végük különböző<sup>8</sup>.

1998-ban *Volck és munkatársai* leírták, hogy YKL-40-et nemcsak a szinoviális sejtek, hanem a humán neutrofil sejtek, sőt a humán makrofágok és az epitheliális sejtek is termelni tudják. A neutrofil fehérvérsejtekben speciális granulumban tárolódik, és onnét választódik ki a sejtmembránon keresztül<sup>9</sup>.

*Johansen* dán munkacsoportja 1999-ben heveny, kórházi felvételre szoruló tüdőgyulladásban szenvedő 90 beteg YKL-40 szérumban koncentrációját vizsgálta a betegség különböző stádiumaiban. A nem pneumóniás felnőttek szérumban YKL-40 koncentrációját átlagosan 102 µg/l-nek találták, míg a pneumóniásoké ennél sokkal magasabb, átlagosan 1080 µg/l volt. A legmagasabb koncentrációt (9000 µg/l-t) egy empyemával társuló, *Streptococcus pneumoniae* által okozott tüdőgyulladásban szenvedő betegnél mérték<sup>10</sup>.

A *Johansen* által „fémjelzett” kutatók óriássejtes arteritisben szenvedő betegekénél is a normálnál jóval magasabb szérumban koncentrációját találták (256 µg/l vs. 118 µg/l). Immunhisztó-

lógiai módszerrel az YKL-40 antigén az artéria temporalisból származó metszet mediájában található CD68+ óriássejtekben és aktivált mononukleáris sejtekben volt kimutatható<sup>11</sup>.

## Kísérletes adatok a kitinázok és az asztma kapcsolatáról

Az első olyan kísérlet, amely az YKL-40-hez hasonló kitináz enzim és az asztma lehetséges összefüggését vizsgálta, 2004-ben a *Science* című folyóiratban jelent meg<sup>12</sup>. A Yale egyetemen dolgozó kutatók ismerték azt a tényt, hogy az asztma tüneteinek egy részéért a Th2-es limfociták, pontosabban az általuk vezérelt gyulladás felelős. A Th2-es sejtek „hasznos” feladata a paraziták elleni védelem. Az is tudvalévő, hogy a kitin nem csupán a rovarok és a héjas állatok külső vázának alkotója, de megtalálható a gombák sejtfalában és a parazita férgek mikrofilamentumainak a burkában is.

A szerzők abból a feltételezésből indultak ki, hogy mivel a Th2-es sejtek által vezérelt gyulladás eredetileg a paraziták elleni védelmet szolgálta, az atópiás asztma a parazita fertőzéstől függetlenül kialakuló, rosszul ellenőrzött Th2-es válasz eredménye lehet. Úgy gondolták, hogy az emberben megtalálható valamilyen kitináz szintén szerepet játszhat valahogyan a Th2-es immunválaszban.

E kérdés tisztázásához a 2001-ben felfedezett acidic mammalian chitinaset (ezt ők AMCCase-nak rövidítették) vizsgálták. Ehhez a szokásos módon ovalbuminnal szenzitizáltak egereket, majd ugyanezzel (inhalációs úton) provokálták őket. Ezt követően emelkedett kitináz aktivitást mértek a hörgőmosó folyadékjukban és az AMCCase fehérje mikroszkóposan kimutatható volt a szenzitizált egerek hörgőjének epitheliális sejtjeiben és a makrofágjaiban is. Ha IL-13-mal nem rendelkező egereket használtak, akkor nem jött létre az AMCCase szint növekedés, míg ha IL-4 hiányosokat, akkor igen. Ha a szenzitizált egereknek anti-AMCCase szérumot, vagy egy allosamidin nevű specifikus kitináz inhibitor adtak (1 mg/kg adagban), akkor igen nagy mértékben gátolni tudták a Th2-es immunválaszukat. Az allosamidin előkezelés meggátolta a szöveti eozinofília kialakulását, a limfociták akkumulációját és a gyulladás létrejöttét.

Az anti-kitináz kezelés nem az IL-13 termelést gátolta meg, hanem az IL-13 azon hatását akadályozta, hogy kemotaktikus anyagokat (pl. eotaxin, monocyte chemotactic protein, macrophage inflammatory protein stb.) termeltesen a szervezettel. Az anti-AMCCase a hörgő hiperreaktivitást is nagymértékben csökkentette, viszont nem befolyásolta az IL-13 által kiváltott IL-13 receptorok expresszióját. Azt viszont igen nagy mértékben meggátolta, hogy az IL-13 hatására chemotacticus anyagok (pl. eotaxin, monocyte chemotactic protein stb.) expresszálódjanak.

Eredményeikből arra következtettek, hogy az AMCCase nem gátolja a Th-2 sejtek cytokine termelését, de meggátolja az IL-13 által (a chemotacticus anyagok termelése révén) kezdeményezett allergiás szöveti gyulladást.

Másrészt asztmás emberek tüdőszövetének epitheliális sejtjeiben és makrofágjaiban az AMCCase jól kimutatható volt, míg a más betegségben szenvedő egyéneknél nem. Azt állapították meg, hogy AMCCase szelektíven, csak az IL-13 által kiváltott Th2-es gyulladásban termelődik, majd ezt követően szerepet játszik a gyulladás folyamatában. Ennek megfelelően az AMCCase jó célpontja lehet a további gyógyszerkutatásoknak<sup>12</sup>. A vizsgálat jelentőségére a *Science* szerkesztőségi közleménnyel hívta fel a figyelmet<sup>13</sup>.

A szerkesztők – gyógyszeripari szempontból is fontos – felismerésnek tartják, hogy a kutatók a kitináz enzim blokkolásával a gyulladásos folyamatot jelentősen mérsékelni (gátolni) tudták. Arra is külön felhívják a figyelmet, hogy asztmás egyének tüdejében kimutatható a kitináz, míg egyéb betegségben szenvedőkön nem. Azt csak mintegy mellékesen jegyzi meg, hogy az asztmások köpetében található kristályok kitinázok<sup>13</sup>.

## 2006-ban írt összefoglaló ismertetés az YKL-40-ről

2006-ban *Johansen* a doktori értekezését – elvégzett és publikált munkáira és az addigi teljes ezirányú szakirodalom adataira alapozva – az YKL-40-ről írta<sup>14</sup>. Az asztmával való lehetséges kapcsolatról ebben még nincs szó. Leírja viszont, hogy nincs különbség nemek között a

szérum YKL-40 koncentrációjában, az életkor előrehaladtával viszont enyhén emelkedik az YKL-40 szintje. A normális átlagkoncentrációt 43 µg/l-nek találta. Termelődésekének helyszínei: a makrofágok, a neutrofil granulociták (ezekben speciális granulomokban tárolódik és a granulocita aktiválódása során szabadul ki), a kondrociták, a rheumatoid arthritisben szenvedő egyének szinoviális sejtjei, sérülést követően az érfal simaizom sejtjei. Az YKL-40 kiürülése a vesén keresztül történik<sup>14</sup>.

## Az YKL-40 és az asztma kapcsolata

2007-ben a *New England Journal of Medicine*-ben jelent meg az első olyan közlemény, melyben az YKL-40 és az emberi asztma lehetséges kapcsolatát vizsgálták. A Yale Egyetemen az enyhe asztmások szérum YKL-40 koncentrációját 49,1, a mérsékelten súlyosakét 68,4, míg a súlyosakét 77,06 ng/ml-nek találták. Párizsban az enyhe asztmásoké 45,5, a súlyosaké 97,7 ng/ml volt. Párizsban hörgőbiopszia és hörgőmosás is történt. A súlyos asztmások hörgőmosó folyadékjában lévő makrofágok és neutrofil leukociták citoplazmájában is volt YKL-40.

A tüdő YKL-40 szintje jól korrelált a szérum koncentrációjával. A YKL-40 pozitív sejtek (szövettanilag megállapított) száma is jól korrelált az asztma súlyosságával (nem asztmás kontrol: 3,1, enyhe asztmás: 13,7, súlyos asztmás: 23,1 sejt/mm<sup>3</sup>). A szubepitheliális bazális membrán már az enyhe és mérsékelten súlyos asztmásoknál is vastagabb volt, mint a kontrolloké (12,4 µm, vs. 4,7 µm).

Mindhárom vizsgált populációban (Yale, Wisconsin, Párizs) a FEV<sub>1</sub> érték fordítottan volt arányos a szérum YKL-40 szinttel. Megállapították, hogy az 50 percentil (60,94 ng/mL) feletti szérum YKL-40 koncentrációjú asztmásoknak rosszabb volt a légzésfunkciójuk és több szteroidra szorultak, mint az 50 percentil alatti koncentrációjúak<sup>15</sup>.

Mivel a *Chupp* által irányított munkacsoport azt figyelte meg, hogy az YKL-40 szint emelkedett asztmásoknál, továbbá jól korrelál a betegség súlyosságával és a szubepitheliális bazális membrán megvastagodásával, úgy határoztak, megvizsgálják annak lehetőségét is, hátha valamilyen egyszerű nukleotid polimorfizmus

okozza ezt az egész kórfolyamatot. Vizsgálatukhoz Dél-Dakotában élő hutteritákat, valamint freiburgi és chicagói asztmás gyermekeket választottak. Azt találták, hogy a 131. helyen álló citozin guaninnal történő kicserélése megváltoztatja az asztmára való hajlamot. A 131-C allél magasabb YKL-40 szérum koncentrációval és rosszabb légzésfunkcióval jár, mint a G allél. Ez a 131-es hely két transzkripciósi lókuszt között van és ezen a helyen a G allél megszakítja a transzkripciót, ezáltal alacsonyabb YKL-40 szintet eredményez<sup>16</sup>.

2013-ban svéd, norvég és holland kutatók súlyos asztmás gyermekeknél vizsgálták az YKL-40 szerepét<sup>17</sup>. 34 súlyos, kezelésre nem reagáló asztmás és 39 súlyos, de kontrollált asztmás gyermek, valamint 27 egészséges kontroll vett részt a vizsgálatban. A kezelésre nem reagáló súlyos asztmások YKL-40 szintje magasabb volt, mint a kezelésre reagáló súlyos asztmásoké (és sokkal magasabb, mint a kontrolloké). A szérum YKL-40 szint egyenesen arányos volt a kilégzett levegő NO tartalmával, a vér neutrofil leukocita számával és a hörgőfal megvastagodással (ezt CT-vel mérték). A 131-es helyen C allélra homozigóta (CC), kezelésre nem reagáló súlyos asztmában szenvedő gyermekek YKL-40 koncentrációja magasabb volt, mint a kontrollált asztmásoké.

Talán nem felesleges, ha felsoroljuk, mik voltak a kezelésre nem reagáló súlyos asztma kritériumai. Két fő kritérium volt: a gyermektüdőgyógyász által megállapított asztma, valamint a nagy dózisban adott inhalációs kortikoszteroid (800 µg-nál több budeszid, 400 µg-nál több flutikazon vagy mometazon) és mellette hosszú hatású hörgőtágító és leukotrién antagonisták. A kisebb jelentőségű feltételekből a megelőző 12 hónapban minimum egynek kellett fennállnia. Ezek: sürgősségi kórházi felvétel, legalább két sürgősségi orvosi ellátás, orális kortikoszteroid kezelés, legkevesebb 12 asztmás exacerbáció, három hónapon keresztül hetente legalább két olyan nap, amikor a normális életvitel akadályozott, éjjeli tünetek hetente 2×<sup>17</sup>.

*Gavala és munkatársai* enyhe asztmás betegeknél a szegmentális hörgők allergén-provokációja után 48 órával a hörgőmosó folyadékban emelkedett YKL-40 szintet találtak. Ugyancsak korrelációt találtak az YKL-40 szint és a profibro-



tikus faktorok megjelenése között<sup>18</sup>. Ez arra utal, hogy a kitináz enzimek részt vesznek a légúti remodellingben.

Utolsóként tárgyalom az elsőként megnevezett cikket, amely felkeltette érdeklődésemet az YKL-40 iránt<sup>1</sup>.

Ebben a stockholmi Karolinska Intézet sürgősségi ellátását heveny nehézlégzés miatt felkereső 156 (6–44 hónap közötti életkorú) gyermek vizsgálati eredményeit ismertetik. A heveny roham alatt és utána 3 hónappal magasabb volt a gyermekek YKL-40 szintje, mint egy évvel később (15,9 ng/mL vs. 11,9 ng/mL). Az egészséges kontrollok koncentrációjának átlaga 13,6 ng/ml volt. Az YKL-40 szint pozitív korrelációt mutatott a vér neutrofil leukocita számával. Feltételezik, hogy az YKL-40 emelkedett értéke a neutrofil gyulladás következménye lehet. Egyébként a fulladó gyermekek 68%-ánál valamilyen vírust (leggyakrabban RV-t és RSV-t) is ki tudtak mutatni.

Vizsgálták a már említett nukleotid mutációt is. A legmagasabb YKL-40 értékeket a CC genotípusú gyermekekénél mérték, míg a legalacsonyabbakat a GG genotípusúaknál. Nem volt szignifikáns összefüggés az YKL-40 szint és az IgE koncentráció, valamint az eozinofil sejtszám között. Megfigyelésük szerint a keringő YKL-40 koncentráció nem alkalmas arra, hogy elkülönítsük a később asztmássá váló gyermekeket azoktól, akik „csak” epizódikusan fulladtak<sup>1</sup>.

Hozzájuk hasonlóan *Ober és munkatársai* is megállapították, hogy a születéskor, valamint az 1, 3 és 5 éves korban mért szérumban YKL-40 szintek nem függnek össze a 6 éves korban kialakuló asztmával (vagyis segítségükkel nem lehet megjósolni, ki lesz asztmás és ki nem)<sup>16</sup>.

*Usemann és munkatársai* sem találtak szignifikáns összefüggést a köldökzsinórvér YKL-40 koncentrációja és a korai gyermekkorban kialakuló asztma között<sup>19</sup>.

Eddigi ismereteinket összefoglalva annyi talán biztonsággal megállapítható, hogy a kitináz-szerű fehérjék valószínűleg a chemotacticus anyagok termelésének a befolyásolásával hatással vannak a Th2-es immunválaszra, az eozinofil sejtek mediátorai által kiváltott szövethárosodásra. Mindemellett az YKL-40 simaizom és fibroblaszt proliferációt vált ki, elősegíti az angiogenezist és befolyásolja a kollagénrost formálódást. Mindezek következtében jelentős szerepe kell hogy legyen a szöveti remodellingben<sup>1</sup>. ■

## Irodalom

1. James A, Hammar KS, Reinius L, et al. A longitudinal assessment of circulating YKL-40 levels in preschool children with wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 79-85.
2. Hauschka PV, Mann KG, Price P, Termine JD. Report of the ad hoc committee on nomenclature and standards for bone proteins and growth factors. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 485-486.

3. Nyirkos P, Golds EE. Human synovial cells secrete a 39 kDa protein similar to a bovine mammary protein expressed during the non-lactating period. *Biochem J* 1990; 268: 265-268.
4. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 501-512.
5. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem* 1993; 268: 25803-25810.
6. Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, et al. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J Biol Chem* 2003; 278: 37753-37760.
7. Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 949-955.
8. Renkema GH, Boot RG, Au FL, et al. Chitotriosidase, a chitinase, and the 39-kDa human cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages. *Eur J Biochem* 1998; 251: 504-509.
9. Volck B, Price PA, Johansen JS, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 351-360.
10. Nordenbaek C, Johansen JE, Junker P, et al. YKL-40, a matrix protein of specific granules in neutrophils, is elevated in serum of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *J Infect Dis* 1999; 180: 1722-1726.
11. Johansen JS, Baslund B, Garbarsch C, et al. YKL-40 in giant cells and macrophages from patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatism* 1999; 42: 2624-2630.
12. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* 2004; 304: 1678-1682.
13. Couzin J. Unexpectedly, ancient molecule tied to asthma. *Science* 2004; 304: 1577.
14. Johansen JKS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodeling, fibroses and cancer. *Danish Med Bull* 2006; 53(2): 172-209.
15. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Eng J Med* 2007; 357: 2016-2027.
16. Ober C, Tan Z, Sun Y, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Eng J Med* 2008; 358(16): 1682-1691.
17. Konradsen JR, James A, Nordlund B, et al. The chitinase-like protein YKL-40: A possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 328-335.
18. Gavala ML, Kelly EAB, Esnault S, et al. Segmental allergen challenge enhances chitinase activity and levels of CCL18 in mild atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 187-197.
19. Usemann J, Frey U, Mack I, et al. CHI3L1 polymorphisms, cord blood YKL-40 levels and later asthma development. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 81.