

Association of Interleukin-18(-607A/C) gene polymorphism with allergic rhinitis in Chaharmahal-va-Bakhtiari province

Ramazi Sh¹, Motovalibashi M¹, Hashemzade Chaloshdari M², Khazraei H^{3*}

1. Department of Genetics, Department of Biology, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan
2. Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
3. Department of Otolaryngology, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Received: 9 Nov 2013, Accepted: 5 March 2014

Abstract

Background: Allergy is regarded as a multifactorial condition that its onset and severity are influenced by both genetic and environmental factors. Hence, identification of genetic factors involved in allergic rhinitis development and its related phenotypes is a major task in understanding the genetic background of allergic rhinitis. This study was designed to examine the association between *IL-18* -607 A/C promoter polymorphism on chromosome 11q22 and allergic rhinitis.

Methods: In this analytic study, genomic DNA was obtained from the blood samples of 293 patients with allergic rhinitis and 218 healthy controls by standard phenol chloroform method. The *IL-18* -607 A/C polymorphism was analyzed by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis. To analyze the association between genotypes and alleles and the disease in the case group compared with the control group, X^2 test was used.

Results: The frequency of the AC genotype of the *IL-18* -607 A/C gene polymorphism was significantly greater in allergic rhinitis patients than in controls ($p < 0.05$). By comparing the frequency of AA genotype with other genotypes, OR was calculated as 2.03.

Conclusion: The results suggest that *IL-18* -607 A/C polymorphism gene may be one of the factors participating in the pathogenesis of AR or its intermediary phenotypes.

Keywords: Allergy, genetic factors, PCR-RFLP

*Corresponding author:

Address: Department of Otolaryngology, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
Email: a1hamid@yahoo.com

بررسی ارتباط پلی مورفیسم (607 A/C-) پروموتور ژن اینترلوکین 18 با بیماری رینیت آلرژیک در استان چهارمحال و بختیاری

شهین رمازی¹، مجید متولی باشی²، مرتضی هاشم زاده چالستری³، حمیدرضا خضرای⁴*

1. کارشناس ارشد ژنتیک مولکولی، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

2. استادیار، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

3. استاد، گروه ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

4. استادیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

تاریخ دریافت: 92/8/18 تاریخ پذیرش: 92/12/14

چکیده

زمینه و هدف: آلرژی به عنوان یکی از بیماری‌های چند عاملی در نظر گرفته شده که سن شروع و شدت آن وابسته به عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی است. بنابراین شناسایی فاکتورهای ژنتیکی موثر در ایجاد رینیت آلرژیک و فنوتیپ‌های وابسته به آن، نقش مهمی در فهم زمینه ژنتیکی این بیماری ایفا می‌کند. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم 607- در بالادست ژن اینترلوکین 18 بر روی کروموزوم 11q22، با بیماری رینیت آلرژیک انجام شد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی DNA ژنومی مربوط به نمونه‌های خون 293 بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک و 218 فرد سالم به روش استاندارد فنل- کلوفرم استخراج گردید. بررسی پلی مورفیسم 607- ژن اینترلوکین 18، به وسیله تکنیک RCR-RFLP انجام گرفت. آنالیز وابستگی ژنوتایپ‌ها و آلل‌ها با بیماری در مقایسه با گروه کنترل، با استفاده از آزمون مربع کای محاسبه شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ AC از پلی مورفیسم (607-) ژن اینترلوکین 18 در بیمارانی با رینیت آلرژیک در مقایسه با نمونه‌های کنترل افزایش قابل توجهی نشان داد ($p < 0/05$) و از مقایسه ژنوتیپ AC نسبت به دو ژنوتیپ دیگر در دو گروه میزان نسبت افزایش یافته (OR) برابر 2/03 محاسبه گردید.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کند که پلی مورفیسم 607- از ژن اینترلوکین 18 ممکن است به عنوان یکی از فاکتورهای موثر در بیماری‌زایی رینیت آلرژیک و فنوتیپ وابسته به آن، نقش داشته باشد.

واژگان کلیدی: آلرژی، PCR-RFLP، فاکتورهای ژنتیکی

* نویسنده مسئول: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، گروه گوش و حلق و بینی

Email: alhamid@yahoo.com

مقدمه

رینیت آلرژیک شایع‌ترین بیماری آلرژیک می‌باشد که میزان شیوع آن در جمعیت‌های اروپایی حدود 18 درصد و در ایالات متحده حدود 30 درصد در بزرگسالان و حدود 40 درصد در کودکان می‌باشد (1) به طوری که این بیماری جزء یکی از 5 بیماری شایع در آمریکا گزارش گردیده است (2). در کشور ما هم مطالعات انجام گرفته در مناطق مختلف از جمله بابل، بیرجند، کرج و زنجان شیوع آن را بین 10 تا 15 درصد بر آورد نموده است (3، 4).

با وجود این که علائم مربوط به این بیماری در 80 درصد موارد قبل از سن 20 سالگی خود را نشان می‌دهد (5) و بروز این بیماری در سن بالای 65 سال نادر می‌باشد ولی این بیماری می‌تواند در هر سنی بروز پیدا کند (6). رینیت آلرژیک یکی از شایع‌ترین انواع رینیت می‌باشد که در آن مخاط‌های دستگاه تنفسی فوقانی به خصوص مخاط بینی، در مواجهه با عوامل محرک و آلرژن‌های محیطی، دچار التهابی از نوع آلرژیک می‌گردد (7). بدین معنی که سلول‌های متنوع التهابی، به خصوص ائوزینوفیل‌ها در لایه زیر مخاطی تجمع می‌یابند که این سلول‌ها با آزادسازی واسطه‌های گوناگون شیمیایی سبب پر خونی مخاط شده و سبب بروز علائمی هم چون آب ریزش بینی، عطسه‌های پی‌پی، سوزش و خارش، گرفتگی بینی، سردرد، اختلال بویایی و چشایی در فرد مبتلا می‌گردد (8، 9). در صورت عدم درمان مناسب، این بیماری در بسیاری از موارد منجر به بروز بیماری‌های دیگری نظیر میگرن، سینوزیت مزمن، اوتیت مزمن، کاهش شنوایی، پولیپ و به خصوص آسم در فرد مبتلا می‌گردد (10). نکته حائز اهمیت در مورد این بیماری افزایش شیوع آن همانند سایر آلرژی‌ها در سراسر دنیا می‌باشد. تاکنون علل متعددی از جمله عوامل محیطی، تغذیه، ژنتیکی و بسیاری از عوامل ناشناخته دیگر در بروز این بیماری دخیل می‌باشند (11).

یکی از ژن‌های شناخته شده دخیل در بروز این بیماری اینترلوکین 18 می‌باشد که توسط ماکروفاژها و

مونوست‌ها در بافت‌های درگیر تولید و ترشح می‌گردد (9)، (12، 13)، اینترلوکین 18 به همراه اینترلوکین 13 و اینترلوکین 4 با تولید IgE در ایجاد پروسه‌های التهابی و ایمنی نقش مهمی ایفا می‌کنند (14).

نتایج قبلی نشان دهنده‌ی افزایش غلظت اینترلوکین 18 در بیماری‌های اتوپیک از جمله رینیت آلرژیک و آسم می‌باشد بنابر این جهش‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) مربوط به اینترلوکین 18 نیز می‌تواند در بروز فنوتیپ وابسته به سلول‌های Th2 در افراد دارای اتوپیی نقش داشته باشد. ژن اینترلوکین 18 بر روی کروموزوم 11 در ناحیه 22/2-22/3 q قرار دارد (12، 13). مطالعات قبلی نشان داده آلل دارای نوکلئوتید G در محل 133- در پروموتور ژن اینترلوکین 18 با سطح بالای IgE در ارتباط می‌باشد (15) و SNP‌های پلی مورفیسم 133 C/G- در جایگاه اتصال بالا دست این ژن با پروتئین تنظیمی NF-1 واقع شده است که پروتئین NF-1 در نسخه برداری پروتئین‌های تنظیمی ایمنی مانند گیرنده TNF و فاکتور رشد β یا IL-1 β نقش دارد.

هم‌چنین پلی مورفیسم 137G/C- در جایگاه اتصال بالادست این ژن با پروتئین تنظیمی GATA3 واقع شده است که این پروتئین تنظیمی مسئول القای سلول‌های T کمکی می‌باشد (16، 17)، پلی مورفیسم 607 C/A- نیز در بالا دست این ژن در محل اتصال فاکتور رونویسی CREB یا پروتئین تنظیمی متصل شونده به عناصر پاسخگو به cAMP قرار دارد که می‌تواند در بیان ژن اینترلوکین 18 موثر باشد (18، 20). با توجه به این که تاکنون مطالعه‌ای در خصوص ارتباط این پلی مورفیسم در ژن اینترلوکین 18 با بیماری رینیت آلرژیک صورت نگرفته است، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم 607C/A- مربوط به ژن اینترلوکین 18 با بیماری رینیت آلرژیک انجام گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی -تحلیلی پس از تکمیل پرسش نامه و ارزیابی‌های بالینی تعداد 293 بیمار مبتلا به

رینیت آلرژیک مراجعه کننده به بیمارستان هاجر شهرکرد که بیماری آنها توسط پزشک متخصص گوش و حلق و بینی تایید گردیده بود و هم چنین 218 فرد کنترل از استان چهار محال بختیاری جهت این بررسی انتخاب گردید. گروه کنترل فاقد هرگونه علائم و سابقه خانوادگی آلرژی بودند و انتخاب آنها به گونه‌ای بود که توزیع سنی و جنسی آنها با افراد بیمار مطابقت داشته باشد.

در مرحله اول پس از اخذ رضایت نامه از کلیه افراد مورد مطالعه و اخذ مجوز اخلاقی از کمیته اخلاق در پژوهش (شماره 5-6-89)، از هر نفر 5 میلی‌لیتر خون دریافت و تا زمان استخراج ژنوم هر فرد، در لوله‌های حاوی EDTA (با غلظت 0/5 مولار) در دمای 20- نگهداری گردید. سپس استخراج DNA به روش استاندارد فنل - کلروفرم انجام گردید و کمیته و کیفیت DNA استخراج شده از نظر میزان خلوص و غلظت با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مدل Unico 2100 USA مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت آنالیز پلی مورفیسم مورد نظر و مشخص شدن ژنوتیپ افراد، ابتدا یک ناحیه از پروموتور اینترلوکین 18 به طول 301 جفت باز که در برگرفته منطقه پلی مورفیسم مورد نظر بود با استفاده از پرایمرهای اختصاصی تکثیر گردید سپس محصولات PCR از نظر وجود پلی مورفیسم 607C/A- با روش RFLP و با استفاده از آنزیم برشی Tru9I که آلل حاوی پلی مورفیسم 607C/A- را برش می‌دهد مورد بررسی قرار گرفتند. برای تکثیر قطعه مورد نظر از توالی 5-CTT TGC TAT CAT TCC AGG AA-3 به عنوان پرایمر رفت و از توالی 5-TAA CCT CAT TCA GGA CTT CC-3 جهت پرایمر برگشت استفاده گردید (15).

در واکنش PCR هر میکرو تیوپ حاوی 0/2 میکرو لیتر از هر یک از پرایمرها (10 پیکومول)، 3 میکرو لیتر منیزیم کلراید (50 میکرومولار)، 1 میکرو لیتر DNA (100 نانوگرم)، 2/5 میکرو لیتر بافر PCR، 0/1 میکرو لیتر از آنزیم Taq پلیمرز (5 یونیت بر میکرو لیتر)، 0/5 میکرو لیتر، مخلوط نوکلئوتیدها (100 میکرومولار) بود که

با آب مقطر به حجم نهایی 25 میکرو لیتر رسید. شرایط دمایی ترمو سایکلر پس از بهینه سازی شامل: مرحله واسرشت اولیه 94 درجه سانتی گراد به مدت 5 دقیقه سپس 30 سیکل شامل 94 درجه سانتی گراد جهت واسرشت به مدت 30 ثانیه و 30 ثانیه در 59 درجه سانتی گراد جهت اتصال پرایمرها به DNA هدف، 30 ثانیه در 72 درجه سانتی گراد جهت بازآرایی رشته‌های مکمل و سر انجام بازآرایی نهایی در 72 درجه سانتی گراد به مدت 5 دقیقه می‌باشد. برای بررسی کیفیت محصول تکثیر شده پس از PCR، الکتروفورز محصولات بر روی ژل 8 درصد پلی آکریل امید (شرکت مرک آلمان) تحت جریان 50 میلی آمپر به مدت 1 ساعت انجام گردید و سپس ژل الکتروفورز با استفاده از رنگ آمیزی نترات نقره قابل مشاهده گردید.

به منظور انجام تکنیک RFLP، 5 میکرو لیتر از محصول PCR توسط 10 واحد (1 یونیت) از آنزیم محدودگر Tru9I (10 یونیت بر میکرو لیتر) که از شرکت فرمنتاز کانادا تهیه گردیده بود به مدت 16 ساعت در دمای 65 درجه (مطابق با پروتکل همراه آنزیم) مورد هضم قرار گرفت سپس مقدار 5 میکرو لیتر از محصول PCR هضم شده بر روی ژل پلی آکریل امید 8 درصد تحت جریان 40 میلی آمپر به مدت 1 ساعت الکتروفورز گردیده و ژل الکتروفورز با استفاده از محلول نترات نقره رنگ آمیزی گردید.

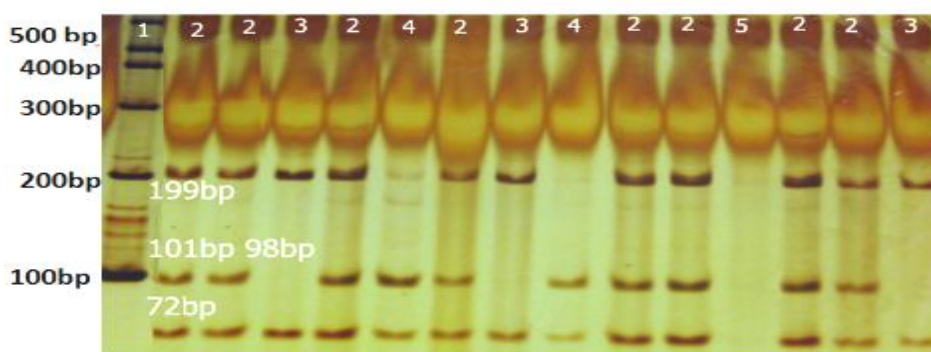
به منظور بررسی اختلاف میان توزیع ژنوتیپی در گروه‌های مختلف بیماران و افراد کنترل از آزمون آماری مربع کای استفاده گردید و Odd Ratio (OR) نسبت افزایش یافته با فاصله اطمینان 95 درصد برای تخمین ارتباط میان پلی مورفیسم مورد نظر و خطر ابتلا به بیماری محاسبه شد. در کلیه محاسبات، سطح معنی داری کمتر از 0/05 در نظر شد.

یافته‌ها

پس از الکتروفورز محصولات PCR حاصل از تکثیر ژن اصلی بر روی ژل آکریل امید باندی در ناحیه 301 جفت باز تشکیل گردید که فاقد هرگونه اسمیر و

حاوی پلی مورفیسم C(آلل حاوی پلی مورفیسم -607C) این جایگاه برش وجود ندارد. بنابراین در افراد هموزیگوت با ژنوتیپ AA، 4 بانده به طول 30، 72، 98، 101 جفت باز بر روی ژل دیده می شود و در افراد هتروزیگوت AC باندهای 30، 72، 98، 101 و 199 جفت بازی ایجاد شده و در صورتی که در افراد هموزیگوت CC فقط باندهای 30، 72 و 199 مشاهده گردید (شکل 1).

باندهای اضافی بود که این نشان دهنده اختصاصی بودن پرایمرها و شرایط بهینه واکنش PCR می باشد. پس از تیمار محصولات PCR به وسیله آنزیم برش دهنده *Tru9I*، محصولات بر روی ژل پلی اکریل آمید الکتروفورز شده و با نیترات نقره رنگ آمیزی و بررسی گردید که در صورت وجود پلی مورفیسم A(آلل حاوی پلی مورفیسم -607A) جایگاه شناسایی 4 نوکلئوتیدی 5'-TTAA-3' برای آنزیم *Tru9I* پدید آمده و توالی 301 جفت بازی برش خورده و قطعات مورد نظر ایجاد می گردند در حالی که در آلل



شکل 1. محصولات PCR- RFLP پلی مورفیسم (-607C/A) بر روی ژل پلی اکریل آمید 8 درصد.

ستون 1. مارکر (100 bp)، ستون 2. ژنوتیپ AC، ستون 3. ژنوتیپ CC، ستون 4. ژنوتیپ AA، ستون 5. کنترل منفی (بدون DNA). (قطعه 30bp به علت اندازه کوچک از ژل خارج شده است).

ژنوتیپ دیگر در دو گروه میزان نسبت افزایشنده (OR) برابر 2/03 محاسبه گردید. در مورد ژنوتیپ AA درصد فراوانی در افراد بیمار برابر 12 درصد و در افراد سالم برابر 13 درصد می باشد که در سطح $p=0/05$ بین فراوانی این ژنوتیپ در دو گروه افراد بیمار و افراد عادی اختلاف معنی دار مشاهده نگردید. هم چنین فراوانی ژنوتیپ CC نیز بین دو گروه افراد بیمار و افراد عادی در سطح $p=0/05$ فاقد اختلاف معنی دار بود.

در این مطالعه از 293 فرد بیمار بررسی شده، تعداد افراد دارای ژنوتیپ های CC، AC و AA به ترتیب 37، 85 و 171 نفر بودند در حالی که تعداد افراد کنترل دارای این ژنوتیپ ها به ترتیب 29، 89 و 100 از 218 نفر بودند که 59 درصد از افراد بیمار و 48 درصد از گروه کنترل، ژنوتیپ AC را دارا بودند (جدول 1)، مطابق آزمون کای اسکور تفاوت آماری معنی داری از نظر توزیع ژنوتیپ AC و CC بین نمونه های کنترل و بیمار مشاهده گردید ($p=0/01$) و از مقایسه ژنوتیپ AC نسبت به دو

جدول 1. فراوانی آلی و فراوانی ژنوتیپ های AC، AA و CC در افراد مورد مطالعه

ژنوتیپ	فراوانی در افراد سالم	درصد فراوانی در افراد سالم	فراوانی در بیماران	درصد فراوانی در بیماران	اختلاف فراوانی
ژنوتیپ AA	29	0/13	37	0/12	0/01
ژنوتیپ AC	89	0/41	171	0/59	0/18
ژنوتیپ CC	100	0/46	85	0/29	0/17
مجموع	218	-	293	-	-
آلل A	-	0/34	-	0/42	0/08
آلل C	-	0/66	-	0/58	0/08

بحث

در این مطالعه به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم 607C/A- در بالا دست ژن اینترلوکین 18 با بیماری رینیت آلرژیک پرداختیم. در تحقیق حاضر فراوانی آللی مربوط به پلی مورفیسم 607C/A- در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک در مقایسه با گروه کنترل ارتباط معنی داری نشان نداد. در صورتی که توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم 607C/A- بین دو گروه بیمار و کنترل اختلاف معنی داری نشان داد. هم چنین فراوانی ژنوتیپی افراد هتروزیگوت در افراد بیمار 59 درصد و در افراد کنترل 41 درصد می باشد که نشان دهنده وجود اختلاف معنی داری در توزیع ژنوتیپ AC در افراد بیمار در مقایسه با افراد کنترل در سطح $p=0/01$ می باشد که حاکی از ارتباط این پلی مورفیسم با خطر ابتلا به رینیت آلرژیک می باشد (OR برابر 2/03).

تاکنون ارتباط پلی مورفیسم در نواحی بالا دست ژن اینترلوکین 18 با بیماری رینیت آلرژیک در چندین جمعیت مورد بررسی قرار گرفته است، اولین مطالعه در این زمینه در سال 2003 توسط کروس و همکاران با هدف بررسی ارتباط ناهنجاری های ژنتیکی مربوط به نواحی تنظیمی ژن اینترلوکین 18 با بیماری های آتوپیک در جمعیت آلمانی انجام گرفت که در این مطالعه ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم (607C/A-) در ناحیه پروموتور 2 از ژن اینترلوکین 18 و فنوتیپ آتوپیک مشاهده نگردید (15). در مطالعه دیگری که توسط سوبلوا و همکاران با هدف یافتن ارتباط سه پلی مورفیسم (607C/A-, 137G/C-, 133C/G-) مختلف ژن اینترلوکین 18 روی کروموزوم 11q22 با بیماری رینیت آلرژیک انجام شد نیز ارتباط معنی داری در رابطه با پلی مورفیسم مذکور با بیماری رینیت آلرژیک مشاهده نگردید (21) اما در مطالعه ای که توسط لی و همکاران جهت بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم (607C/A-) ژن اینترلوکین 18 در بیماران با رینیت آلرژیک بر روی جمعیت کره ای انجام گرفت فراوانی ژنوتیپی افراد هتروزیگوت AC در افراد بیمار در مقایسه با افراد کنترل افزایش قابل توجهی داشته است (22).

در مطالعه حاضر نیز افزایش فراوانی افراد هتروزیگوت AC در افراد بیمار نسبت به افراد سالم می تواند نشان دهنده این مطلب باشد که افراد هتروزیگوت احتمالاً دارای استعداد ژنتیکی بیشتری برای ابتلا به این بیماری می باشند بنابر این بررسی حاضر تایید کننده نتایج گزارش شده توسط لی و همکاران در جمعیت کره ای می باشد ولی مغایر با نتایج مشاهده شده توسط کروس و همکاران در جمعیت آلمانی و با نتایج دیده شده توسط سوبلوا در جمعیت جمهوری چک می باشد. این اختلافات مشاهده شده می تواند ناشی از تنوع نژادی جمعیت های مختلف، اثر فاکتورهای محیطی و تأثیر کم یک ژن در ایجاد بیماری یا برهم کنش ژن های مختلف در بروز بیماری باشد.

اینترلوکین 18 به عنوان فاکتور القاء کننده ای INF γ می تواند در حضور اینترلوکین 12 باعث القاء واکنش های ایمنی وابسته به سلول های Th1 شود. در صورتی که در غیاب اینترلوکین 12 باعث القاء واکنش های ایمنی وابسته به سلول های Th2 می گردد. هم چنین مطالعات صورت گرفته نشان داده است که بازوفیل ها و ماست سل ها در واکنش به اینترلوکین 3 و اینترلوکین 18 مقدار زیادی اینترلوکین 4 و اینترلوکین 13 تولید می کنند (15) که مهم ترین القاء کننده ی تولید Ige می باشند. هم چنین در تحریک تولید هیستامین از بازوفیل ها و ماست سل ها نیز موثر است که مهم ترین عامل در ایجاد واکنش های آلرژیک است (23). نتایج قبلی نشان دهنده ی افزایش غلظت اینترلوکین 18 در بیماری های آتوپیک از جمله رینیت آلرژیک و آسم می باشد (24-26) بنابر این جهش های تک نوکلئوتیدی مربوط به اینترلوکین 18 می تواند در بروز فنوتیپ وابسته به سلول های Th2 در افراد دارای آتوپی نقش داشته باشد. همان طور که قبلاً اشاره گردید پلی مورفیسم 607C/A- در محل اتصال فاکتور رونویسی CREB یا پروتئین متصل شونده به عناصر پاسخگو به cAMP قرار دارد که این تغییر نوکلئوتیدی می تواند در اتصال فاکتور رونویسی CREB به پروموتور ژن اینترلوکین 18 و در

منابع

- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):S1-S84.
- Bernstein JA, editor. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2010; 31:365-9.
- Mohammadzadeh I, Ghaghara J, Barari Savadkoobi R. The Prevalence of Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in North of Iran: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Iranian J Ped*. 2008; 18:112-7.[Persian]
- Karimi M, Mirzaei M, Ahmadi MH. Prevalence of Asthma, Allergic rhinitis and Eczema symptoms among 13-14-year-old school children in Yazd in 2003. *J Ahvaz Uni Med Sci*. 2007;6:270-5.[Persian]
- Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(1):S2-S8.
- Graft DF. Allergic and nonallergic rhinitis. Directing medical therapy at specific symptoms. *Postgraduate medicine*. 1996;100(2):64-9, 73-4.
- Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pacific Allergy*. 2011;1(3):157-67.
- Bush RK. Etiopathogenesis and management of perennial allergic rhinitis. *Treatments in respiratory medicine*. 2004;3(1):45-57.
- Kemp AS. Allergic rhinitis. *Paediatric respiratory reviews*. 2009;10(2):63-8.
- Esch R, Bush R. Aerobiology of outdoor allergens. *Adkinson NF Jr, Yunginger JW*. 2003;529-55.
- Austen K. Allergies, anaphylaxis, and systemic mastocytosis. *Harrisons principles of internal medicine*. 2001; 2: 1913-21.
- Thompson S, Humphries S. Interleukin-18 genetics and inflammatory disease susceptibility. *Genes and immunity*. 2007;8(2):91-9.
- Tsutsui H, Yoshimoto T, Hayashi N, Mizutani H, Nakanishi K. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental

نتیجه بیان این ژن موثر باشد (18). در مطالعه دیگری که در این زمینه انجام شده نشان داده شده که میزان تولید اینترلوکین 18 در سلول‌های PBMC در افراد با ژنوتیپ 607C/A- در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ 607C/C- بیشتر می‌باشد که تایید کننده نتیجه مطالعه حاضر می‌باشد (27). سایر مطالعات انجام شده نشان می‌دهد علاوه بر نقش یک آلل یا ژنوتیپ مربوط به یک SNP خاص در بروز بیماری رینیت آلرژیک، عامل تعیین کننده‌ی نقش پلی مورفیسم در تولید اینترلوکین 18 و ایجاد بیماری ترکیب SNP‌های به ارث رسیده یا هاپلوتایپ مربوط به آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها می‌باشد. در واقع چندین جایگاه اتصال فاکتور رونویسی در یک هاپلوتایپ وجود دارد که در مجموع در تنظیم بیان ژن اینترلوکین 18 نقش دارند (28) بنابر این به نظر می‌رسد که ژنوتیپ AC در این جایگاه در ترکیب با ژنوتیپ‌های مربوط جایگاه‌های دیگر در ایجاد بیماری مؤثر باشد.

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که ژنوتیپ AC از پلی مورفیسم 607C/A- ممکن است در ایجاد بیماری رینیت آلرژیک در جمعیت استان چهارمحال و بختیاری نقش داشته باشد. هر چند که لازم است بررسی‌های بیشتری در این زمینه روی پلی مورفیسم‌های مربوط به پروموتور ژن اینترلوکین 18 در سایر جمعیت‌ها صورت بگیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد جهت تامین بودجه (شماره گرانت 875) و کلیه کارکنان محترم مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و هم‌چنین افرادی که در دادن نمونه ما را یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم. قابل ذکر است که این مقاله منتج از پایان نامه می‌باشد.

- animal models. *Immunological reviews*. 2004; 202(1):115-38.
14. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annual review of immunology*. 2001;19(1):423-74.
15. Kruse S, Kuehr J, Moseler M, Kopp MV, Kurz T, Deichmann KA, et al. Polymorphisms in the IL 18 gene are associated with specific sensitization to common allergens and allergic rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(1):117-22.
16. An P, Thio CL, Kirk GD, Donfield S, Goedert JJ, Winkler CA. Regulatory polymorphisms in the interleukin-18 promoter are associated with hepatitis C virus clearance. *Journal of Infectious Diseases*. 2008;198(8):1159-65.
17. Ray A, Cohn L. Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104(8):985-93.
18. Sohn MH, Lee KE, Kim K-E, editors. Interleukin-18 is associated with increased severity of atopic dermatitis in children. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2004; 25(3):181-4.
19. Kretowski A, Mironczuk K, Karpinska A, Bojaryn U, Kinalski M, Puchalski Z, et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(11): 3347-9.
20. Liang XH, Cheung W, Heng CK, Wang DY. Reduced transcriptional activity in individuals with IL-18 gene variants detected from functional but not association study. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 338(2):736-41.
21. Sebelova S, Izakovicova-Holla L, Stejskalova A, Schüller M, Znojil V, Vasku A. Interleukin-18 and its three gene polymorphisms relating to allergic rhinitis. *Journal of human genetics*. 2007; 52(2): 152-8.
22. Lee H-M, Park SA, Chung S-W, Woo JS, Chae SW, Lee SH, et al. Interleukin-18/-607 gene polymorphism in allergic rhinitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2006;70(6):1085-8.
23. Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, Nakanishi K. Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. *Immunological reviews*. 2000; 174(1):192-209.
24. Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, et al. IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(24):13962-6.
25. Arimitsu J, Hirano T, Higa S, Kawai M, Naka T, Ogata A, et al. IL-18 gene polymorphisms affect IL-18 production capability by monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006; 342(4):1413-6.
26. Hurlé B, Segade F, Rodríguez R, Ramos Sa, Lazo PS. The mouse tumor necrosis factor receptor 2 gene: genomic structure and characterization of the two transcripts. *Genomics*. 1998;52(1):79-89.
27. Khripko O, Sennikova N, Lopatnikova J, Khripko J, Filipenko ML, Khrapov E, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the IL-18 gene with production of IL-18 protein by mononuclear cells from healthy donors. *Mediators of inflammation*. 2008;2008.
28. Rasouli M, Kalani M, Moravej A, Kiany S. Interleukin-18 single nucleotide polymorphisms contribute to the susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine*. 2011;54(3):272-6.