Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 1:53 +0330 on Friday February 23rd 2018

Arak Medical University Journal (AMUJ)
2014; 17(83): 9-16

Original Article

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

Ramazi Sh[1], Motovalibashi M[1], Hashemzade Chaloshtari M[2], 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

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال 17، شماره 2 (شماره پیاپی 83)، اردیبهشت 1393، 16-9

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

شهین رمازی[1]، مجید متولی باشی[2]، مرتضی هاشم زاده چالشتری[3]، حمیدرضا خضرایی [4*]

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 فونوتیپ‌های 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_ کلروفرم 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 افزاینده(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: a1hamid@yahoo.com

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 1:53 +0330 on Friday February 23rd 2018

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 1:53 +0330 on Friday February 23rd 2018

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 10تا 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 درآن 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 علایمی هم چون آب ریزش بینی، عطسه‌های پیاپی، 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 درایجاد 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 اتوپی نقش داشته باشد. ژن اینترلوکین 18 بر روی کروموزوم 11 در ناحیه 22/3-22/2 q قرار دارد(12، 13). مطالعات قبلی نشان داده آلل دارای نوکلئوتید G در محل 133- در پروموتر 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-1β 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)، پلی‌مورفیسم 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 18با بیماری رینیت آلرژیک انجام گردید.

مواد و روش ها

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

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 1:53 +0330 on Friday February 23rd 2018

رینیت آلرژیک مراجعه کننده به بیمارستان هاجر شهرکرد که بیماری آنها توسط پزشک متخصص گوش و حلق و بینی تایید گردیده بود و هم‌چنین 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 دمای20- نگهداری گردید. سپس استخراج DNA به روش استاندارد فنل – کلروفرم انجام گردید و کمیت 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 پروموتر اینترلوکین 18 به طول 301 جفت بازکه در برگیرنده 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 میکرولیتر از هر یک از پرایمرها(10 پیکومول)، 3 میکرو لیتر منیزیم کلراید(50 میکرومولار)، 1 میکرولیتر DNA(100 نانوگرم)، 2/5 میکرولیتر بافر PCR، 0/1 میکرولیتر از آنزیم Taqپلیمراز(5 یونیت بر میکرولیتر)، 0/5 میکرولیتر، مخلوط نوکلئوتیدها(100 میکرومولار) بود که با آب مقطر به حجم نهایی 25 میکرولیتر رسید. شرایط دمایی ترمو سایکلر پس از بهینه سازی شامل: مرحله واسرشت اولیه 94 درجه سانتی‌گراد به مدت 5 دقیقه سپس 30 سیکل شامل 94 درجه سانتی‌گراد جهت واسرشت به مدت 30 ثانیه و 30 ثانیه در59 درجه سانتی‌گراد جهت اتصال پرایمرها به DNA هدف، 30 ثانیه در 72 درجه سانتی‌گراد جهت بازآرایی رشته‌های مکمل و سر انجام بازآرایی نهایی در 72 درجه سانتی‌گراد 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 جریان50 میلی‌آمپر به مدت 1 ساعت انجام گردید و سپس ژل الکتروفورز با استفاده از رنگ آمیزی نیترات نقره قابل مشاهده گردید.

به منظور انجام تکنیکRFLP، 5 میکرولیتر از محصول PCR توسط 10 واحد(1 یونیت) از آنزیم محدودگر Tru9I (10 یونیت بر میکرولیتر) 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 میکرولیتر از محصول PCR هضم شده بر روی ژل پلی آکریل آمید 8 درصد تحت جریان40 میلی‌آمپر به مدت 1 ساعت الکتروفورز گردیده و ژل الکتروفورز با استفاده از محلول نیترات نقره رنگ آمیزی گردید.

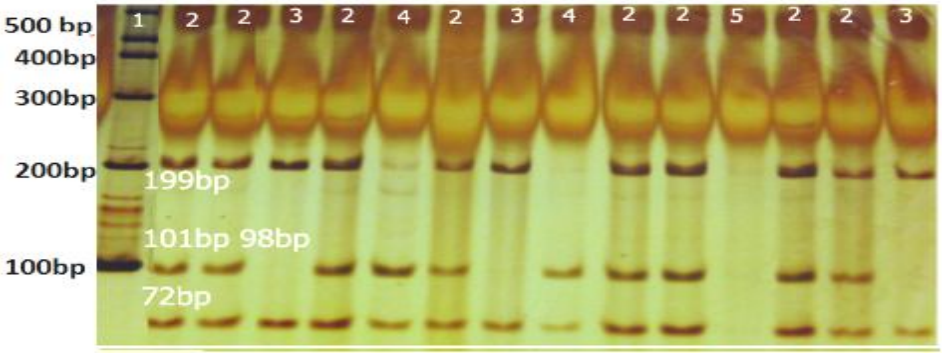
به منظور بررسی اختلاف میان توزیع ژنوتیپی درگروه‌های مختلف بیماران و افراد کنترل از آزمون آماری مربع کای استفاده گردید و Odd Ratio (OR) نسبت افزاینده با فاصله اطمینان 95 درصد برای تخمین ارتباط میان پلی مورفیسم مورد نظر و خطر ابتلا به بیماری محاسبه شد. در کلیه محاسبات، سطح معنی داری کمتر از 0/05 در نظر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

یافته‌ها

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

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 1:53 +0330 on Friday February 23rd 2018

باندهای اضافی بود که این نشان دهنده اختصاصی بودن پرایمرها و شرایط بهینه واکنش PCR می‌باشد. پس از تیمار محصولات PCR به وسیله آنزیم برش دهنده *Tru*9I، محصولات بر روی ژل پلی اکریل آمید الکتروفورز شده و با نیترات نقره رنگ آمیزی و بررسی گردید که در صورت وجود پلی‌مورفیسم A(آلل حاوی پلی مورفیسم 607A-) جایگاه شناسایی 4 نوکلئوتیدی 5′-TTAA-3′ برای آنزیم *Tru*9Iپدید آمده و توالی 301 جفت بازی برش خورده و قطعات مورد نظر ایجاد می‌گردند در حالی که در آلل حاوی پلی‌مورفیسم C(آلل حاوی پلی مورفیسم 607C-) این جایگاه برش وجود ندارد. بنابراین در افراد هموزیگوت با ژنوتیپ AA، 4 باند به طول 30، 72، 98، 101 جفت باز بر روی ژل دیده می‌شود و در افراد هتروزیگوت AC باندهای 30، 72، 98، 101 و 199 جفت بازی ایجاد شده و در صورتی که درافراد هموزیگوت CC فقط باندهای 30، 72 و 199 مشاهده گردید(شکل 1).



شکل 1. محصولات PCR- RFLP پلی مورفیسم(607C/A-) بر روی ژل پلی آکریل 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).

در این مطالعه از 293 فرد بیمار بررسی شده، تعداد افراد دارای ژنوتیپ‌های CC ، AC و AA به ترتیب 37، 85 و 171 نفر بودند در حالی که تعداد افراد کنترل دارای این ژنوتیپ‌ها 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 اسکوئر تفاوت آماری معنی داری از نظر توزیع ژنوتیپ AC و CC بین نمونه‌های کنترل و بیمار مشاهده گردید(p=0/01) و از مقایسه ژنوتیپ AC نسبت به دو ژنوتیپ دیگر در دو گروه میزان نسبت افزاینده(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 می‌باشد که در سطح p=0/05 بین فراوانی این ژنوتیپ در دو گروه افراد بیمار و افراد عادی اختلاف معنی دار مشاهده نگردید. هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ CC نیز بین دو گروه افراد بیمار و افراد عادی در سطح p=0/05 فاقد اختلاف معنی دار بود.

جدول 1. فراوانی آللی و فراوانی ژنوتیپ‌های AC، AA و CC در افراد مورد مطالعه

	فراوانی در افراد سالم	درصد فراوانی در افراد سالم	فراوانی در بیماران	درصد فراوانی در بیماران	اختلاف فراوانی
ژنوتیپAA	29	0/13	37	0/12	0/01
ژنوتیپAC	89	0/41	171	0/59	0/18
ژنوتیپCC	100	0/46	85	0/29	0/17
مجموع	218	-	293	-	-
الل A	-	0/34	-	0/42	0/08
الل C	-	0/66	-	0/58	0/08

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 1:53 +0330 on Friday February 23rd 2018

بحث

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

تاکنون ارتباط پلی‌مورفیسم 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 ناهنجاری‌های ژنتیکی مربوط به نواحی تنظیمی ژن اینترلوکین 18با بیماری‌های آتوپیک در جمعیت آلمانی انجام گرفت که در این مطالعه ارتباط معنی داری بین پلی‌مورفیسم(607C/A-) در ناحیه پروموتر 2 از ژن اینترلوکین 18 و فنوتیپ آتوپیک مشاهده نگردید(15). در مطالعه دیگری که توسط سوبلوا و همکاران با هدف یافتن ارتباط سه پلی‌مورفیسم(133C/G,- 137G/C,-607C/A-) مختلف ژن اینترلوکین 18 روی کروموزوم 11q22 با بیماری رینیت آلرژیک انجام شد نیز ارتباط معنی داری در رابطه با پلی‌مورفیسم مذکور با بیماری رینیت آلرژیک مشاهده نگردید(21) اما در مطالعه‌ای که توسط لی و همکاران جهت بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم(607C/A-) ژن اینترلوکین 18 در بیماران با رینیت آلرژیک برروی جمعیت کره‌ای 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 می‌تواند نشان دهنده‌ی این مطلب باشد که افراد هتروزیگوت احتمالاً دارای استعداد ژنتیکی بیشتری برای ابتلا به این بیماری می‌باشند بنابر این بررسی حاضر تایید کننده نتایج گزارش شده توسط لی و همکاران در جمعیت کره‌ای می‌باشد ولی مغایر با نتایج مشاهده شده توسط کروس و همکاران در جمعیت آلمانی و با نتایج دیده شده توسط سوبلوا در جمعیت جمهوری چک می‌باشد. این اختلافات مشاهده شده می‌تواند ناشی از تنوع نژادی جمعیت‌های مختلف، اثر فاکتورهای محیطی و تأثیر کم یک ژن در ایجاد بیماری یا برهم کنش ژن‌های مختلف در بروز بیماری باشد.

اینترلوکین 18 به عنوان فاکتور القاء کننده‌ی INFγ می‌تواند در حضور اینترلوکین 12 باعث القاء واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول‌های Th1 شود. در صورتی که در غیاب اینترلوکین 12 باعث القاء واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول‌های Th2 می‌گردد. هم‌چنین مطالعات صورت گرفته نشان داده است که بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها در واکنش به اینترلوکین 3 و اینترلوکین 18 مقدار زیادی اینترلوکین 4 و اینترلوکین 13 تولید می‌کنند(15) که مهم‌ترین القاء کننده‌ی تولید IgE می‌باشند. هم‌چنین در تحریک تولید هیستامین از بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها نیز موثر است که مهم‌ترین عامل در ایجاد واکنش‌های آلرژیک است(23). نتایج قبلی نشان دهنده‌ی افزایش غلظت اینترلوکین 18 در بیماری‌های آتوپیک از جمله رینیت آلرژیک و آسم می‌باشد(24- 26) بنابر این جهش‌های تک نوکلئوتیدی مربوط به اینترلوکین 18 می‌تواند در بروز فنوتیپ وابسته به سلول‌های Th2 در افراد دارای آتوپی نقش داشته باشد. همان طور که قبلاً اشاره گردید پلی‌مورفیسم 607C/A- در محل اتصال فاکتور رونویسی CREB یا پروتئین متصل شونده به عناصر پاسخگو به cAMP قرار دارد که این تغییر نوکلئوتیدی می‌تواند در اتصال فاکتوررونویسی CREB به پروموتر ژن اینترلوکین 18 و در

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 1:53 +0330 on Friday February 23rd 2018

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 تعیین‌کننده‌ی نقش پلی‌مورفیسم 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 حاظر پیشنهاد می‌کند که ژنوتیپ AC از پلی مورفیسم 607C/A- ممکن است در ایجاد بیماری رینیت آلرژیک درجمعیت استان چهار محال و بختیاری نقش داشته باشد. هر چند که لازم است بررسی‌های بیشتری در این زمینه روی پلی مورفیسم‌های مربوط به پروموتر 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 قدردنی را داریم. قابل ذکر است که این مقاله منتج از پایان نامه می‌باشد.

منابع

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

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 1:53 +0330 on Friday February 23rd 2018

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.