Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2015; 17(93): 26-31

Determine the role of 133 CG genotypes of interleukin-18 as a factor in increased serum levels of immunoglobulin E in patients with allergic rhinitis in Chahar Mahalo Bakhtiari Province

Ramazi Sh[1], Motovalibashi M[2], Hashemzade Chaleshtori M[3], Khazraei HR[4*], Fasihi A[5], Izy E[6]

1- Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
2- Division of Genetics, Department of Biology, Isfahan University , Isfahan, Iran
3- Department of Human Genetics, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4- Department of Otolaryngology, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
5- Departman of genetics, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran
6-Traditional Medicine Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Received: 7 Oct 2014, Accepted: 12 Nov 2014

Abstract

Background: Allergic rhinitis, a chronic inflammatory disease of the respiratory tract, includes an IgE-mediated inflammatory response in the mucosal region of the aerial tubles. Since IL-8 plays a role in increasing the amount of immunoglobulin E and serves as an effective factor in the prevalence of this disease, so this study aims to investing at that whether IL-8 genotypes of 133 C/G polymorphism is associated with the amount of immunoglobulin E in serum in patients with allergic rhinitis.

Materials and Methods: In this analytical and descriptive study, by investigating 130 patients with AR and 62 healthy control volunteers in Chahar Mahalo Bakhtiari province, total level of IgE in serum was determined by ELISA method and then its association with 133 C/G polymorphism was investigated. T-test and chi-square statistical analyzes were performed using SPSS software for statistical analyses.

Results: the total serum IgE level of the patients with GC genotype of 133 C/G SNP were significantly higher regarding normal individuals ($p<0.05$).

Conclusion: The sigmificant relationship between 133 C/G genotype in IL-8 P gene promoter and increased serum IgE level confirms tht it plays a role in the prevalence of AR.

Keywords: Allergic rhinitis, (interleukin-18) IL-18, polymorphism. IgE

*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 ۱۷، شماره۱۲ (شماره پیاپی۹۳)،اسفند ۱۳۹۳، ۳۱-۲۶

ارزیابی نقش ژنوتیپ GC ۱۳۳ - ژن اینترلوکین ۱۸ در افزایش سطح IgE سرمی در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک در استان چهارمحال و بختیاری

شهین رمازی[۱]، مجید متولی باشی[۲]، مرتضی هاشم زاده چالشتری[۳]، حمیدرضا خضرایی[۴*]، علی فصیحی[۵]، الهام ایزی[۶]

۱- کارشناس ارشد ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ، شهرکرد، ایران
۲- دانشیار، بخش ژنتیک ، گروه زیست شناسی، دانشگاه اصفهان ، اصفهان، ایران
۳- استاد، گروه ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی ، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ، شهرکرد، ایران
۴ – استادیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ، شهرکرد، ایران
۵- دانشجوی دکتری ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۶- کارشناسی ارشد سلولی وتکوینی، مرکز تحقیقات طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار ، سبزوار، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۷/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۳/۸/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: بیماری رینیت آلرژیک به عنوان یک بیماری التهابی در سیستم تنفسی بروز می‌یابد که شامل یک پاسخ التهابی در ناحیه موکوسی لوله‌های هوایی و با میانجی گری ایمونوگلوبین E می‌باشد. با توجه به نقش اینترلوکین ۱۸ در افزایش ایمونوگلوبین E و عامل موثر در بروز این بیماری، بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم ۱۳۳C/G - ژن اینترلوکین ۱۸با میزان IgE سرمی در مبتلایان بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی با بررسی ۱۳۰ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک و ۶۲ فرد سالم در استان چهارمحال و بختیاری، سطح کلی IgE سرمی به وسیله روش الایزا اندازه‌گیری شده و سپس ارتباط آن با پلی مورفیسم C/G ۱۳۳ مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی این ارتباط آنالیزهای آماری تی تست و کای مربع به وسیله نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام گرفت.

یافته‌ها: میزان کلی IgE سرم در افراد بیمار دارای ژنوتیپ GC در پلی مورفیسم C/G ۱۳۳ - نسبت به افراد عادی، دارای افزایش معنی‌دار می‌باشد($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: وجود ارتباط معنی‌دار بین ژنوتیپ GC ۱۳۳ –در پروموتر ژن اینترلوکین ۱۸ و افزایش سطح IgE سرمی تأیید کننده نقش آن در بروز بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد.

واژگان کلیدی: رینیت آلرژیک ، اینتر لوکین ۱۸، پلی مورفیسم، ایمونوگلوبین E

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

Email:a1hamid@yahoo.com

مقدمه

رینیت آلرژیک یک بیماری التهابی با واسطه سلول‌های ایمنی موجود در غشاهای مخاطی پوشاننده بینی و شایع‌ترین فرم رینیت می‌باشد که میزان شیوع آن در کشور ما بین ۱۰ تا ۱۵ درصد و در جمعیت‌های اروپایی حدود ۱۸ درصد و در ایالات متحده حدود ۳۰ درصد در بزرگسالان برآورد شده است(۳-۱). بروز رینیت آلرژیک از درگیری ضعیف تا درگیری شدیداً ناتوان کننده متغیر می‌باشد و اغلب با بیماری‌هایی چون آسم و رینوسینوزیت مزمن بروز می‌یابد که به طور مستقیم دارای تاثیرات اجتماعی و اقتصادی به سزایی می‌باشد(۴). رینیت آلرژیک ممکن است فصلی یا دایمی باشد و اغلب رینیت آلرژیک فصلی ناشی از آلرژی زاهای فصلی می‌باشد در حالی که رینیت آلرژیک دایمی می‌تواند ناشی از مایت‌های موجود در گرد و خاک، کپک، آلرژی زاهای حیوانی، آلرژی زاهای شغلی یا گرده‌ها باشد(۱).

ایمونوگلوبین E در بروز پاسخ آلرژی دارای یک نقش اساسی می‌باشد(۵) به صورتی که پاسخ اولیه آلرژی به وسیله یک فرآیند وابسته به IgE آغاز می‌گردد(۶) که این پاسخ با اتصال IgE به گیرنده‌های خود بر روی سطح ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها آغاز می‌شود که منجر به رها شدن میانجی گرهای التهابی مانند هیستامین، پروتئازهای خنثی و اسیدهای هیدرولازی و عوامل شیمیوتوکسیک از بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها می‌شود(۷، ۸). علاوه بر این IgE در شروع فاز تاخیری پاسخ آسم نیز دارای نقش می‌باشد(۹).

اینترلوکین ۱۸ (Interleukin-IL) یکی از ژن‌های شناخته شده در بروز این بیماری می‌باشد که توسط ماکروفاژها و مونوسیت‌ها در بافت‌های درگیر ترشح می‌گردد(۱۲-۱۰) و به همراه اینترلوکین ۳ و اینترلوکین ۴ با تولید ایمونوگلوبین E در فرایندهای پیچیده التهابی مانند رینیت نقش مهمی ایفا می‌کنند(۱۳).

نتایج قبلی نشان دهنده افزایش غلظت IL۱۸ در بیماری‌های اتوپیک از جمله رینیت آلرژیک و آسم می‌باشد. بنابراین جهش‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) مربوط به IL۱۸ نیز می‌تواند در بروز فنوتیپ وابسته به سلول‌های T کمکی نوع II (T helper2-Th2) در افراد دارای اتوپی نقش داشته باشد(۱۲). بیان ژن IL۱۸ توسط دو پروموتر کنترل می‌شود که پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳ - در ناحیه پروموتور ۲ ژن *IL*-18 و در در بالادست اگزون شماره ۲ قرار دارد که جایگاه اتصال فاکتور رونویسی NF-1 می‌باشد. به دلیل این که جهش‌ها در نواحی پروموتوری می‌تواند برروی میزان اتصال عوامل فعال کننده رونویسی به آن ناحیه اثر بگذارند و در نتیجه سبب تغییر در میزان بیان ژن مربوطه گردند(۱۶-۱۴) و با توجه به این که تاکنون مطالعه‌ای در خصوص بررسی ارتباط این پلی مورفیسم در ژن اینترلوکین ۱۸ با سطح IgE سرمی که یکی از فاکتورهای خطر بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد در ایران صورت نگرفته است، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم C/G ۱۳۳ - مربوط به ژن IL۱۸ با سطح IgE سرمی در بیماری رینیت آلرژیک انجام گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی –تحلیلی پس از ارزیابی‌های بالینی، تعداد ۱۳۰ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک مراجعه کننده به بیمارستان هاجر شهرکرد و ۶۲ فرد کنترل از استان چهار محال بختیاری جهت این بررسی و در طی سال‌های ۱۳۹۱تا ۱۳۹۲ انتخاب شدند. لازم به ذکر می‌باشد که مبتلا بودن افراد به بیماری رینیت آلرژیک توسط پزشک متخصص گوش و حلق و بینی تایید گردیده بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل عدم وجود هرگونه علائم و سابقه خانوادگی آلرژی و دارا بودن توزیع سنی و جنسی آنها با افراد بیمار بود. در مرحله اول پس از اخذ رضایت نامه از کلیه افراد مورد مطالعه، از هر نفر ۵ میلی‌لیتر خون دریافت و تا زمان استخراج ژنوم و بررسی میزان IgE سرمی هر فرد، در لوله‌های حاوی EDTA (با غلظت ۰/۵ مولار) در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

در این مطالعه میزان IgE در نمونه سرم مربوط به بیماران رنیت آلرژیک و افراد کنترل، به روش الایزا با

استفاده از کیت EIA-gen Biochem-Italy و طبق پروتکل کیت اندازه‌گیری شد.

برای بررسی نمونه‌ها از نظر وجود پلی مورفیسم C/G ۱۳۳ - از روش PCR- RFLP استفاده گردید. برای تکثیر قطعه مورد نظر از پرایمر رفت 5- GTA TTC ATA AGC TGA AAC TCC CGG-3 و پرایمر برگشت 5- TGT TCT ATG GCA TTA GCC TTA C-3 استفاده شد که شرایط دمایی ترمو سایکلر پس از بهینه سازی شامل مرحله واسرشت اولیه در ۹۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد جهت واسرشت به مدت ۳۰ ثانیه و ۵۳ درجه سانتی‌گراد جهت اتصال پرایمرها به DNA هدف به مدت ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد جهت گسترش رشته‌های مکمل به مدت ۳۰ ثانیه و سر انجام گسترش نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود. به منظور انجام PCR-RFLP، ۵ میکرولیتر از محصول PCR تحت تأثیر ۱۰ واحد (۱ میکرولیتر) از آنزیم SmaI (Fermentase-Canada) به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۰ درجه مورد هضم قرار گرفت. مقدار ۴ میکرولیتر از محصول PCR هضم شده بر روی ژل پلی آکریل آمید ۸ درصد با ولتاژ۲۰۰ به مدت ۱ساعت الکتروفورز شده و با نیترات نقره رنگ آمیزی گردید.

از آزمون T وکای مربع برای مقایسه میزان IgE سرمی در بین گروه‌های مختلف ژنوتیپی استفاده گردید. در کلیه محاسبات سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ فرض گردید و بررسی‌های آماری از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام گرفت.

یافته ها

در مقایسه میزانIgE با ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳ -بین گروه بیمار و کنترل با بررسی ارتباط سطح IgE به طور جداگانه در دو گروه کنترل و بیمار این نتایج مشاهده گردید: سطح IgE موجود در سرم در افرادی با ژنوتیپ CC بین دو گروه کنترل و بیمار ارتباط معنی‌داری را نشان نداد (p=۰/۹۶). هم‌چنین در افرادی با ژنوتیپ GG سطح IgE بین دو گروه کنترل و بیمار اختلاف معنی‌داری را نشان نداد(p= ۰/۱۳) ولی در مورد ژنوتیپ GC سطح IgE بین دو گروه کنترل و بیمار اختلاف معنی‌داری مشاهده شد(p= ۰/۰۲۵) (جدول ۱). هم‌چنین از بین ۱۳۰ فرد بیمار، ۹۷ نفر دارای ژنوتیپ GC بودند در حالی که در افراد کنترل از ۶۲ نفر تنها ۲۸ نفر دارای ژنوتیپ مذکور می‌باشند که این اختلاف معنی‌دار می‌باشد(p=۰/۰۰۰۱). در سایر ژنوتیپ‌ها اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نگردید.

جدول ۱. مقایسه میزانIgE در با ژنوتیپ مربوط به پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳ –بین گروه بیمار و کنترل

ژنوتیپ	گروه	تعداد	میانگینIgE (IU/ml)	p
GC	بیمار	۹۷	۱۹۴ ±۱۲۰/۱۲	۰/۰۲۵
	کنترل	۲۸	۵۳ ±۳۵/۵۴	
GG	بیمار	۶	۱۶ ±۲۳/۴۸	۰/۱۳
	کنترل	۶	۱۶ ±۱۶/۱۸	
	بیمار	۲۷	۹۱ ±۶۳/ ۶۶	۰/۹۶
	کنترل	۲۸	۱۵۳ ± ۶۵/۰۷	

بحث

در این بررسی در مقایسه میزان IgE با ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳ -بین گروه بیمار و کنترل، برای ژنوتیپ GC سطح IgE بین دو گروه کنترل و بیمار اختلاف معنی‌داری را نشان داد (p=۰/۰۲۵). هم‌چنین در بین دو گروه بیمار و کنترل افراد بیشتری در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل دارای ژنوتیپ GC می‌باشندکه همین افراد دارای سطح بالاتری از IgE سرمی می‌باشند، بنابراین یک ارتباط معنی‌دار بین ژنوتیپ GC با افزایش سطح IgE سرمی مشاهده می‌گردد که احتمالا موید نقش آن در بروز بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد.

با توجه به اثبات وجود ارتباط بین این ژنوتیپ و افزایش سطح IgE سرمی در بررسی فعلی، نتایج این تحقیق پیشنهاد دهنده این موضوع می‌باشد که ژنوتیپ AC می‌تواند به وسیله افزایش سطح IgE سرمی سبب افزایش بروز بیماری فوق گردد. در اولین مطالعه انجام شده در این زمینه

توسط کروس و همکاران برروی جمعیت آلمانی، پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳ - در ناحیه پروموتور ژن اینترلوکین ۱۸ به طور مشخص با سطوح بالای IgE سرم و حساسیت اختصاصی به آلرژن‌های رایج در ارتباط می‌باشد(۱۴). هم‌چنین در مطالعه‌ای که توسط سبلووآ و همکاران انجام شد میزان مثبت بودن تست خراش پوست برای گونه‌های قارچ آلترناریا در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک و سطوح IgE بر اساس ژنوتیپ‌های مشخص از SNPهای انتخاب شده مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه یک ارتباط معنی‌دار بین پلی مورفیسم C/G ۱۳۳ -از ژن IL۱۸ و سطوح IgE در بیماران مشاهده گردید(۱۷) که منطبق با نتایج این تحقیق در جمعیت استان چهارمحال و بختیاری می‌باشد. در مطالعه دیگری که آندو و همکاران با هدف بررسی سطح IL۱۸ و IgE و ارتباط آن با بیماری‌های آلرژیک و آسم آلرژیک در کودکان ژاپنی انجام دادند، مشخص گردید افزایش سطح IL۱۸ در کودکانی با رینیت آلرژیک وآسم در مقایسه با افراد کنترل است هم‌چنین سطح IL۱۸ در کودکانی با سطح بالای IgE در مقایسه با کودکانی با سطح پایینتر IgE، افزایش چشم‌گیری را نشان داده بود(۱۸). نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر با نتایج مشاهده شده در مطالعات انجام شده توسط کروس و همکاران و نتایج دیده شده توسط سبلووا و همکاران مطابقت دارد.

بررسی‌ها نشان داده است که ژن IL۱۸ دارای اثر مستقیم بر بیان IgE می‌باشد و بیان این ژن توسط دو پروموتر کنترل می‌شود. پروموتر ۱ در بالا دست اگزون شماره ۱ و پروموتر ۲ در بالادست اگزون شماره ۲ قرار دارد. پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳ - در ناحیه پروموتور ۲ ژن *IL*-18 قرار دارد که جایگاه اتصال فاکتور رونویسی NF-1 می‌باشد که در نسخه برداری پروتئین‌های تنظیمی ایمنی مانند گیرنده فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (Tumor Necrosis Factor-TNF) و فاکتور رشد β نقش دارد(۱۴). TNF-α یک سایتوکاین قوی است که در انواع مختلفی از سلول‌ها از جمله ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و منوسیت‌ها در واکنش به التهاب و عفونت تولید می‌شود. اتصال TNF به گیرنده خود در نهایت منجر به فعال سازی دو فاکتور رونویسی مهم به نام NF-kB و AP-1 می‌شود(۱۵) که جایگاه اتصال این دو فاکتور در پروموتر ژن IL۱۸ وجود دارد(۱۶) بنابراین فعال سازی این مسیر سیگنالی می‌تواند در افزایش بیان IL۱۸ مؤثر باشد. پس این احتمال وجود دارد که تغییر نوکلئوتیدی در این جایگاه در بروز بیماری مؤثر باشد.

هر چند نتیجه این مطالعه نشان دهنده نقش احتمالی پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳ -ژن*IL*-18 در تولید IgE می‌باشد اما با توجه به مکانیسم پیچیده تولید IgE و تأثیر عوامل محیطی به خصوص آلرژن‌ها در تولید IgE (۱۹) برای روشن شدن بیشتر نقش IL۱۸ در تولید IgE ، لازم است مقایسه سطح IL۱۸ با میزان IgEموجود در سرم در مطالعات بعدی بررسی گردد.

نتیجه گیری

وجود ارتباط بین ژنوتیپ GC درپلی مورفیسم C/G ۱۳۳ -پروموتر ژن IL۱۸ با افزایش سطح IgE موجود در سرم احتمالا موید نقش آن در بروز بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد جهت تامین بودجه(شماره گرانت۸۷۵) و کلیه کارکنان محترم مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد کمال تشکر و قدردنی را داریم. قابل ذکر است که این مقاله منتج از پایان نامه با عنوان ارتباط ۳پلی مورفیسم -137G/C,-607C/A 133C/G- ژن اینترلوکین ۱۸ در بیماران با رنیت آلرژیک در استان چهارمحال و بختیاری 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. Mohammadzadeh I, Ghafari J, Savadkoohi RB, Tamaddoni A, Dooki MRE, Navaei RA. The prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in north of Iran. Iranian journal of pediatrics. 2008;18(2):117-22.
3. 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]
4. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. Allergy, asthma & immunology research. 2011;3(3):148-56.
5. Bernstein JA, editor. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. Allergy and Asthma Proceedings. 2010;31:365-9.
6. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10–producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. Journal of allergy and clinical immunology. 2007; 120(3): 707-13.
7. Finiasz M, Otero C, Bezrodnik L, Fink S. The role of cytokines in atopic asthma. Current medicinal chemistry. 2011;18(10):1476-87.
8. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. Asia Pacific Allergy. 2011;1(3):157-8.
9. Ozu C, Pawankar R, Takizawa R, Yamagishi S, Yagi T. Regulation of mast cell migration into the allergic nasal epithelium by RANTES and not SCF. Journal of allergy and clinical immunology. 2004;113(2):S28-9.
10. Thompson S, Humphries S. Interleukin-18 genetics and inflammatory disease susceptibility. Genes and immunity. 2007; 8(2): 91-9.
11. Tsutsui H, Yoshimoto T, Hayashi N, Mizutani H, Nakanishi K. Induction of allergic inflammation by interleukin□18 in experimental animal models. Immunological reviews. 2004;202(1):115-38.
12. Andrew S. Kemp. Allergic rhinitis. Paediatric Respiratory Reviews. 2009;10: 63-8.
13. 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.
14. 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.
15. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. Trends in cell biology. 2001;11(9):372-7.
16. Kalina U, Ballas K, Koyama N, Kauschat D, Miething C, Arnemann J, et al. Genomic Organization and Regulation of the Human Interleukin18 Gene. Scandinavian journal of immunology. 2000;52(6):525-30.
17. 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.
18. Ando M, Shima M. Serum Interleukins 12 and 18, and Immunoglobulin E Concentrations and Allergic Symptoms in Japanese Schoolchildren. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2007;17(1):14-5.
19. Dziedziejko1BE V, Kurzawski2BC M, Paczkowska3B E, Machalinski3D B, Pawlik4AE A. The impact of IL18 gene polymorphisms on mRNA levels and interleukin-18 release by peripheral blood mononuclear cells* Wpływ polimorfizmów genu IL18 na stężenie mRNA oraz wydzielanie interleukiny 18 przez jednojądrzaste komórki. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2012;66:409-14.