

بررسی تأثیر ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم 137G/C- از ژن اینترلوکین ۱۸ بر روی سطح ایمونوگلوبین E سرمی در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک

- شهین رمازی^۱، مجید متولی باشی^۲، حمیدرضا خضرای^{۳*}، علی فصیحی^۴، الهام ایزی^۵، مرتضی هاشم زاده چالستری^۶
- ۱- دانشجوی دکتری ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
 - ۲- دانشیار، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
 - ۳- استادیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
 - ۴- دانشجوی دکتری ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
 - ۵- کارشناسی ارشد سلولی و تکوینی، مرکز تحقیقات طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
 - ۶- استاد، گروه ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

یافته / دوره هجدهم / شماره ۴ / زمستان ۹۵ / مسلسل ۷۰

چکیده

دریافت مقاله: ۹۵/۹/۱۷ پذیرش مقاله: ۹۵/۱۱/۱۳

*** مقدمه:** بیماری رینیت آلرژیک به عنوان یک بیماری التهابی مزمن سیستم تنفسی است که می تواند تأثیر شدیدی بر روی کیفیت زندگی بیماران بگذارد. این پاسخ التهابی در ناحیه موکوسی لوله‌های هوایی شامل یک پاسخ با میانجی گری ایمونوگلوبین E به وسیله ماست سل‌ها است به طوری که واکنش‌های فاز تأخیری به واسطه اتوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها انجام می‌شود. اینترلوکین ۱۸ یک عضو از خانواده اینترلوکین‌ها است که به عنوان فاکتور القا کننده IFN- γ نامیده می‌شود و در تعادل واکنش‌های ایمنی مربوط به Th1/Th2 نقش دارد بنابراین هدف ما در این تحقیق بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم 137G/C- در پروموتور ژن اینترلوکین ۱۸ با میزان IgE سرمی در مبتلایان بیماری رینیت آلرژیک بود.

*** مواد و روش‌ها:** سطح کلی IgE در سرم ۱۳۱ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک و ۶۲ فرد سالم به روش الایزا اندازه گیری شد و سپس ارتباط سطح کلی IgE در افراد بیمار و سالم با پلی مورفیسم 137G/C- مورد بررسی قرار گرفت. آنالیزهای آماری با نرم افزار SPSS ۱۹ انجام گرفت.

*** یافته‌ها:** نتایج این تحقیق بیانگر عدم وجود ارتباط معنی دار بین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم 137G/C- و سطح IgE سرمی بین افراد بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک و افراد سالم بود ($P > 0.05$).

*** بحث و نتیجه‌گیری:** عدم وجود ارتباط معنی دار بین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم 137G/C- ژن IL-18 با سطح IgE موجود در سرم بیانگر عدم نقش این ژنوتیپ در بروز بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد.

*** واژه‌های کلیدی:** رینیت آلرژیک، اینترلوکین ۱۸، پلی مورفیسم، ایمونوگلوبین E.

*آدرس مکاتبه: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، گروه گوش حلق و بینی.

پست الکترونیک: a1hamid@yahoo.com

مقدمه

رینیت آلرژیک یکی از شایع‌ترین انواع رینیت می‌باشد که در آن مخاط دستگاه تنفسی فوقانی، بخصوص مخاط بینی، به دنبال مواجهه با عوامل محرک و آلرژن محیطی، دچار التهابی از نوع آلرژیک می‌گردد و علایمی همچون آب ریزش بینی، عطسه‌های پیاپی، سوزش و خارش و گرفتگی بینی، سردرد، اختلال بویایی و چشایی برای فرد مبتلا ایجاد می‌گردد (۱). میزان شیوع رینیت آلرژیک در جمعیت‌های اروپایی حدود ۱۸ درصد و در ایالات متحده حدود ۴۰ درصد گزارش شده است (۲). رینیت آلرژیک تأثیراتی منفی بر کیفیت زندگی افراد و وظایف درسی و شغلی آن‌ها می‌گذارد (۳). نکته حائز اهمیت این است که شیوع رینیت همانند همه آلرژی‌ها در سراسر دنیا رو به افزایش نگران‌کننده‌ای است. علت‌های بسیار زیادی از جمله عوامل محیطی، تغذیه، ژنتیک و بسیاری از عوامل ناشناخته در این امر دخیل هستند. از آنجایی که ضرر سالانه مستقیم ناشی از این بیماری حدود ۵ میلیارد دلار و ضرر غیرمستقیم آن، که به غیبت از محل کار و مدرسه مرتبط می‌شود، ۴ میلیارد دلار در سال برآورد می‌شود و در صورت عدم درمان کامل بیماری می‌تواند به آسم، سینوزیت و عفونت و التهاب گوش میانی منجر شود، می‌توان به اهمیت چشمگیر این بیماری پی برد (۴).

اولین مرحله در ایجاد رینیت آلرژیک، تولید آنتی‌بادی IgE مربوط به پروتئین‌های آلرژیک یا گلیکوپروتئین‌های مختلف می‌باشد؛ که این مرحله اصلاً حساس سازی نامیده می‌شود. پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌هایی از ذرات گردوغبار خانگی، دانه گرده، قارچ‌ها، یا پروتئین‌های مربوط به حیوانات خانگی، توسط سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن در بافت بینی، به دام می‌افتند (۵). سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن شامل، ماکروفاژها، دندریتیک سل‌ها و گاهی مواقع، لنفوسیت‌های B می‌باشند. برای شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌های T، ابتدا باید پردازش آنتی‌ژن صورت بگیرد به

این معنی که پروتئین آنتی‌ژن پس از تبدیل به ذرات پپتیدی کوچکتر، توسط مولکول‌های MHC کلاس II روی سطح سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن قرار گیرد. سپس سلول‌های T Naive، از طریق یک رسپتور T-Cell که مخصوص یک پپتید آنتی‌ژنیک خاص است، کمپلکس آنتی‌ژن و مولکول MHC کلاس II را شناسایی می‌کنند. سلول‌های T پس از فعال سازی می‌توانند دستخوش مسیر چندگانه تکثیر قرار گیرند. در ابتدا جمعیتی از سلول‌های T (Th0) تولید می‌شود که می‌تواند به دو نوع سلول اجرایی تبدیل شوند. لنفوسیت‌های Th1، معمولاً IL-2، IFN- γ و TNF- α را ترشح کرده و لنفوسیت‌های Th2 سایتوکاین‌های IL-4، IL-5، IL-9، IL-13 را تولید می‌کنند (۶، ۷). سلول‌های Th2 در حضور IL-4 و سلول‌های Th1 در حضور IL-12 القاء می‌شوند (۸) و در نهایت ترشح سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های Th2 منجر به تولید آنتی‌بادی Ige خاص توسط لنفوسیت‌های B می‌شود که Ige می‌تواند به رسپتور (Fc ϵ RI) روی سطح ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها متصل شود. این سلول‌های محتوی هیستامین و واسطه‌های شیمیایی، به میزان زیادی در بافت بینی و جایگاه واکنش‌های آلرژیک حضور دارند (۹). تماس آلرژن با آنتی‌بادی خاص Ige، روی سطح ماست سل‌ها باعث تولید و آزاد شدن واسطه‌های بیوشیمیایی از جمله هیستامین و انواعی از کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها و پروستاگلاندین D2 می‌شود (۱۰). این واسطه‌های بیوشیمیایی با تأثیر روی بافت‌ها باعث ادم بافتی، افزایش ترشح موکوس و تحریک اعصاب برای ایجاد عطسه و خارش می‌گردند و زمینه بروز بیماری رینیت آلرژیک را فراهم می‌آورند (۱۱). با بررسی نحوه بروز رینیت آلرژیک می‌توان متوجه شد که Ige دارای نقش بسیار مهمی در بروز این فنوتیپ می‌باشد. یکی از ژن‌هایی که دارای تأثیر مستقیم بر روی میزان Ige سرمی است ژن اینترلوکین ۱۸ می‌باشد که توسط ماکروفاژها و مونوسیت‌ها در بافت‌های درگیر تولید و ترشح می‌گردد (۱۲-۱۴). اینترلوکین ۱۸ به همراه اینترلوکین

به پلیت ۹۶ خانه‌ای، ۲۰ میکرولیتر از نمونه‌های مورد آزمایش به چاهک‌ها اضافه شد، همزمان در مورد نمونه استاندارد ۲۰ میکرولیتر از استانداردها و در مورد نمونه کنترل ۲۰ میکرولیتر سرم کنترل و همچنین ۲۰ میکرولیتر از نمونه سرم بیمار اضافه گردید. سپس بافر سنجش به میزان ۲۰۰ میکرولیتر اضافه شد و سپس واکنشگرها به جهت انجام واکنش به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه گردید. پس از عمل شستشو در مرحله بعد آنزیم کونژوگه به میزان ۲۰۰ میکرولیتر به هر سه نمونه استاندارد، سرم کنترل و سرم نمونه اضافه گردید و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. پس از شستشو و رنگ‌بری نمونه‌ها، در پایان جهت خاتمه واکنش ۱۰۰ میکرولیتر محلول متوقف کننده به نمونه‌ها اضافه شد و سپس جذب نوری چاهک‌ها در طول موج ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر قرائت گردید.

جهت آنالیز پلی‌مورفیسم مورد نظر و مشخص شدن ژنوتیپ افراد، ابتدا یک ناحیه از پروموتور ژن IL-18 به طول ۱۳۱ جفت باز که در برگرفته منطقه پلی‌مورفیسم بود با استفاده از پرایمرهای اختصاصی تکثیر گردید سپس محصولات PCR از نظر وجود پلی‌مورفیسم 137G/C- با روش RFLP و با استفاده از آنزیم محدود کننده EcoRI که آلل حاوی پلی‌مورفیسم 137G/C- را برش می‌دهد مورد بررسی قرار گرفتند. برای تکثیر قطعه مورد نظر از توالی 5- ATG CTT CTA ATG GAC TAA GGA -3 به‌عنوان پرایمر رفت و از توالی 5- GTA ATA TCA -3 CTA TTT TCA TGA ATT جهت پرایمر برگشت استفاده گردید (۱۶).

در این مطالعه برای بررسی نرمال بودن داده‌ها (میزان Ige سرمی) از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده گردید و سپس برای نرمال کردن داده‌ها از عملیات لگاریتمی بر پایه ۱۰ استفاده گردید. جهت بررسی وجود ارتباط بین ژنوتیپ‌های موجود و بیماری رینیت آلرژیک از آزمون ناپارامتری مربع کای (χ^2) استفاده گردید (۱۷). سپس برای بررسی اثر ژنوتیپ‌ها، بیماری رینیت آلرژیک و سطح Ige

۱۳ و اینترلوکین ۴ با تولید Ige در ایجاد پروسه‌های التهابی و ایمنی نقش مهمی ایفا می‌کنند (۱۵). نتایج قبلی نشان دهنده‌ی افزایش غلظت IL-18 در بیماری‌های اتوپیک از جمله رینیت آلرژیک و آسم می‌باشد. بنابراین جهش‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) مربوط به IL-18 نیز می‌تواند در بروز فنوتیپ وابسته به سلول‌های Th2 در افراد دارای اتوپیی نقش داشته باشد. با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در خصوص بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم در ژن اینترلوکین ۱۸ با سطح Ige سرمی که یکی از ریسک فاکتورهای بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد در ایران صورت نگرفته است، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم 137G/C- مربوط به ژن IL-18 با سطح Ige سرمی در بیماری رینیت آلرژیک انجام گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، پس از ارزیابی‌های بالینی، تعداد ۱۲۶ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک مراجعه کننده به بیمارستان هاجر شهرکرد و ۶۲ فرد کنترل از استان چهارمحال بختیاری جهت این بررسی، انتخاب شدند. لازم به ذکر می‌باشد که مبتلا بودن افراد به بیماری رینیت آلرژیک توسط پزشک متخصص گوش و حلق و بینی تأیید گردیده بود و 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، از هر نفر ۵ میلی‌لیتر خون دریافت شد 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 رینیت آلرژیک و افراد کنترل، به روش الیزا اندازه گیری شد که روش انجام آن به قرار ذیل می‌باشد. پس از جذب آنتی‌بادی ضد Ige در سطوح جامد پلاستیکی مربوط

M: مارکر (100 bp)، شماره ۱: ژنوتیپ G، شماره ۲: ژنوتیپ GC، شماره ۳: کنترل منفی (بدون DNA)، شماره ۴: ژنوتیپ CC، شماره ۵: کنترل مثبت (بدون آنزیم)

ارتباط سطح IgE با ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم 137G/C- و بیماری رینیت آلرژیک بررسی گردید و همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، در هیچ کدام از گروه‌های بررسی شده، بین ژنوتیپ‌های این پلی‌مورفیسم و میزان IgE ارتباط معناداری مشاهده نگردید. اما میزان آن در افراد بیمار نسبت به افراد عادی تفاوت معنی داری را نشان داد ($P=0/01$).

جدول ۱. ارتباط ژنوتیپ‌ها و بیماری رینیت آلرژیک بر روی سطح

IgE سرمی			
آزمون	درجه آزادی	میانگین مربعات	F میزان p
ژنوتیپ‌ها	۲	۰/۴۶	۰/۳۸
بیماری رینیت آلرژیک	۱	۳/۴۴	۰/۰۱
ژنوتیپ‌ها*بیماری	۲	۰/۲۸	۰/۵۵
میزان خطا	۱۸۲	۰/۴۷	-

در مقایسه میزان IgE با ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم 137G/C- بین گروه بیمار و کنترل با بررسی ارتباط سطح IgE به‌طور جداگانه در دو گروه کنترل و بیمار این نتایج مشاهده گردید که اختلاف معنی داری برای سطح IgE موجود در سرم در ژنوتیپ‌های مختلف، بین دو گروه بیمار و کنترل در سطح $P=0/05$ مشاهده نگردید (جدول ۲).

جدول ۲. میزان IgE سرمی در دو گروه کنترل و بیمار به تفکیک ژنوتیپ‌ها

	افراد بیمار			افراد سالم			ژنوتیپ
	SD	N	Log IgE	SD	N	Log IgE	
$P=0/55$	۰/۱۶	۵	۱/۶۰	۰/۳۴	۴	۰/۹۳	CC
	۰/۷۸	۴۸	۱/۵۰	۰/۷۱	۲۲	۱/۰۷	GC
	۰/۶۸	۷۳	۱/۶۰	۰/۶۱	۳۶	۱/۳۰	GG

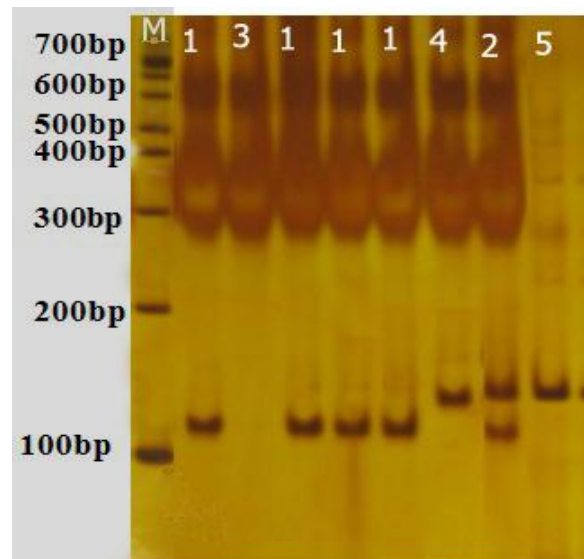
بحث و نتیجه گیری

در این بررسی در مقایسه میزان IgE با ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم 137G/C- بین گروه بیمار و کنترل،

سرمی بر یکدیگر از آزمون پارامتری تحلیل واریانس یک متغیره با یک متغیر وابسته (سطح IgE سرمی) و دو متغیر مستقل (ژنوتیپ‌ها و بیماری رینیت آلرژیک) استفاده گردید (۱۸). تمامی آزمون‌ها توسط نرم افزار SPSS ۱۹ انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۱۲۶ فرد بیمار بررسی شده، تعداد افراد دارای ژنوتیپ‌های GG، GC و CC به ترتیب ۷۳، ۴۸ و ۵ نفر بودند. در حالی که تعداد افراد کنترل دارای این ژنوتیپ‌ها به ترتیب ۳۶، ۲۲ و ۴ نفر از ۶۲ نفر بودند. مطابق آزمون کای اسکوئر تفاوت آماری معنی داری از نظر توزیع ژنوتیپ‌ها بین نمونه‌های کنترل و بیمار مشاهده نگردید ($P=0/74$). محصولات PCR-RFLP پلی‌مورفیسم 137G/C- بر روی ژل پلی آکریل آمید ۸٪ در تصویر ۱ نشان داده شده است.



تصویر ۱. محصولات PCR-RFLP پلی‌مورفیسم 137G/C- بر روی

ژل پلی آکریل آمید ۸٪.

باشند. بنابراین با اینکه سطح پایه IgE سرمی از یک فرد به فرد دیگر متفاوت است، تمامی افراد دارای عملکرد طبیعی بدن خود بر اساس زمینه ژنتیکی خود می‌باشند. بنابراین می‌توان گفت که بدن برخی افراد با میزان کم IgE سرمی سازگاری یافته و برخی با میزان بالاتر سازگاری یافته‌اند که این سبب می‌گردد در نمونه‌گیری‌های انجام گرفته میانگین IgE سرمی جمعیت سالم و بیمار دارای انحراف معیار بالایی باشند. در سایر مطالعاتی که انجام گردیده است نیز این انحراف معیار بالا مشاهده شده است. در مطالعه‌ای که صبا و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی جمعیتی در کاشان انجام دادند میزان IgE سرمی افراد برابر 258 ± 591 گزارش گردیده است (۱۷). همچنین در مطالعه دیگری که توسط شایگان و همکاران در سال ۲۰۰۵ بر روی جمعیتی در تهران صورت گرفت با بررسی ۲۶۷ فرد سالم و ۱۰۰۲ فرد مبتلا به رینیت آلرژیک، درماتیت تماسی، خارش و کهیر و اگزما، میانگین IgE سرمی افراد سالم برابر $111/8$ با خطای استاندارد $14/2$ و میانگین آن در افراد بیمار برابر $127/9$ با خطای استاندارد $9/1$ گزارش شده است (۱۸) که این بیانگر میزان بالای انحراف معیار می‌باشد. در مطالعه حاضر میزان خطای استاندارد برای کل نمونه‌ها برابر $11/7$ و میزان انحراف معیار برابر ۱۶۰ بود. مطالعه شایگان و همکاران بیانگر این مسئله بود که با افزایش تعداد نمونه‌ها نمی‌توان میزان انحراف معیار را کاهش داد بنابراین برای حل این چالش می‌توان از نرمال سازی داده‌ها استفاده نمود (۱۸) که در این بررسی با عملیات لگاریتمی بر پایه ۱۰ نرمال سازی داده‌ها انجام گرفت و بعد از نرمال سازی، میانگین داده‌ها برابر $3/3$ با انحراف معیار $1/6$ محاسبه و جهت بررسی‌های آماری مورد استفاده گرفت.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ توسط سبلووا و همکاران انجام شد ارتباط معنی داری بین فراوانی آلی و فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم 137G/C- با بیماری رینیت آلرژیک مشاهده نشد (۲۰) که نتایج آنها مشابه نتایج مشاهده شده

هیچ کدام از ژنوتیپ‌ها برای سطح IgE بین دو گروه کنترل و بیمار اختلاف معناداری را نشان ندادند، همچنین در رابطه با فراوانی ژنوتیپ‌ها بین دو گروه بیمار و کنترل اختلاف معنی داری مشاهده نگردید، بنابراین می‌توان گفت پلی‌مورفیسم 137G/C- احتمالاً نقشی در بروز بیماری رینیت آلرژیک از طریق افزایش سطح سرمی دارا نمی‌باشد. انتخاب پلی‌مورفیسم 137G/C- جهت بررسی به این دلیل صورت گرفت که این پلی‌مورفیسم در پروموتور ژن اینترلوکین ۱۸ قرار گرفته است و مطالعات صورت گرفته نشان داده است که بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها در واکنش به IL-18- مقدار زیادی IL-4 و IL-13 تولید می‌کنند (۱۹،۱۶) که مهم‌ترین القاء کننده‌ی تولید IgE می‌باشند (۲۰). بنابراین تغییر در میزان بیان این ژن می‌تواند سبب تغییر در میزان بیان IgE گردد. از سویی دیگر پلی‌مورفیسم 137G/C- محل اتصال فاکتور رونویسی GATA3 می‌باشد (۲۱) که این فاکتور رونویسی به‌صورت انتخابی در سلول‌های Th2 بیان شده و در افزایش بیان سایتوکاین‌های مربوط به سلول‌های Th2 نقش مؤثری دارد و به‌عنوان یکی از فاکتورهای تمایزی برای سلول‌های Th2 شناخته می‌شود. این فاکتور رونویسی دارای جایگاه اتصال در پروموتور ژن IL-5 می‌باشد. همچنین در رونویسی ژن‌های IL-4 و IL-13 نقش دارد و می‌تواند به‌عنوان یک تنظیم کننده‌ی مهم واکنش‌های Th2، در درمان بیماری‌های آلرژیک مورد توجه قرار گیرد. همچنین مطالعات انسانی انجام شده در این زمینه نشان دهنده‌ی افزایش بیان GATA3 در بیماری آسم می‌باشد (۲۲).

یکی از چالش‌های مهم در این بررسی تنوع زیاد در میزان IgE سرمی در افراد می‌باشد. البته وجود سطوح متغیر از میزان IgE سرمی در بین افراد عادی می‌باشد زیرا زمینه ژنتیکی هر فرد نسبت افراد دیگر متغیر است که این زمینه ژنتیکی سبب می‌شود بدن افراد نیاز به یک سطح پایه از IgE سرمی برای کارکرد طبیعی فیزیولوژیکی بدن داشته

در رابطه با پلی‌مورفیسم مذکور در تحقیق حاضر بود. در بررسی دیگری در این زمینه که توسط کروس و همکاران در سال ۲۰۰۳ در جمعیت آلمانی صورت گرفت پلی‌مورفیسم - 137G/C با فنوتیپ اتوپیک ارتباط معنی داری را نشان داد (۱۰). بنابراین با توجه به مطالعات صورت گرفته انتظار می‌رفت که پلی‌مورفیسم 137G/C- از طریق افزایش سطح IgE در بروز بیماری رینیت آلرژیک دارای نقش مؤثر باشد اما نتیجه‌ی این مطالعه ارتباط معنی داری را بین این پلی‌مورفیسم و افزایش سطح IgE نشان نداد که این اختلافات می‌تواند مربوط به نحوه‌ی وراثت و مکانیسم پیچیده بیماری رینیت آلرژیک و همچنین عوامل مختلفی از قبیل اثر متقابل بین ژن‌ها و پلی‌مورفیسم‌های موجود در یک ژن در بروز بیماری همچنین تأثیر عوامل محیطی به خصوص نوع و میزان عرضه آلرژن در مکان‌های مختلف و تنوع نژادی افراد باشد. بنابراین لازم است مطالعات بیشتری جهت شناسایی ژن‌های کلیدی و بررسی اثر متقابل این ژن‌ها و پلی‌مورفیسم‌های آن‌ها صورت گیرد. همچنین بررسی هاپلوتایپ پلی‌مورفیسم‌های موجود در یک ژن و بررسی تأثیر

عوامل محیطی در بروز بیماری، برای فهم بیشتر مکانیسم بیماری مهم است.

نتایج این تحقیق بیانگر عدم وجود ارتباط معنی دار بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم 137G/C- و سطح IgE سرمی بین افراد کنترل و بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک می‌باشد که این احتمالاً مؤید عدم ارتباط این ژنوتیپ با بروز بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد جهت تأمین بودجه (شماره گرانت ۸۷۵) و کلیه کارکنان محترم مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و همچنین افرادی که در انجام این طرح ما را یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم. قابل ذکر است که این مقاله منتج از پایان نامه می‌باشد.

References

- Swain SL. Helper T cell differentiation. *Curr Opin Immunol*. 1999; 11(2): 180-185.
- Holt P. Development of T-cell memory against inhalant allergens: risks for the future. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29: 8-13.
- Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilon RI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest*. 1997; 99(7): 1492.
- Finiasz M, Otero C, Bezrodnik L, Fink S. The Role of Cytokines in Atopic Asthma. *Curr Med Chem*. 2011; 18: 1476-1487.
- Mohiuddin AA, Martin RJ. Circadian basis of the late asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med*. 1990; 142(5): 11537.
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19(1): 423-474.
- Thompson SR, Humphries SE. Interleukin-18 genetics and inflammatory disease Susceptibility. *Genes Immun*. 2007; 8: 91-99.
- Tsutsui H, Yoshimoto T, Hayashi N, Mizutani H, Nakanishi K. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models. *Immunol Rev*. 2004; 202: 115-138.
- Kemp AS. Allergic rhinitis. *Paediatr Respir Rev*. 2009; 10(2): 63-68.
- 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(1): 117-122.
- Di Hu, Guohua Hu, Jing Zh, Yang Sh, Houyong K, Suling H. Association between Polymorphisms of the IL-23R Gene and Allergic Rhinitis in a Chinese Han Population. *PLoS ONE*. 2013; 8(5): 63858.
- Hizawa N, Yamaguchi E, Jinushi E, Konno S, Kawakami Y, Nishimura M. Increased total serum IgE levels in patients with asthma and promoter polymorphisms at CTLA4 and FCER1B. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 174-179.
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19(1): 423-474.
- Trzeciak M, Sokolowska-Wojdylo M, Baranska-Rybak W, Maciejewska A, Michajlowski I, Roszkiewicz J. Interleukin 18-a pleiotropic cytokine involved in the Th1 and Th2 immunological response. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2011; 28(4): 309.
- 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. *J Infect Dis*. 2008; 198(8): 1159-1165.

16. Ray A, Cohn L. Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. *J Clin Invest.* 1999; 104(8): 985-993.
17. Saba MA, Akbari H, Banhashemian SM, Jazayeri H, Talaei SA, Banhashemian Sh, et al. Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma. *Feyz.* 2013; 17(4): 366-372.
18. Shaiegan M, Mohammad K, Tarabadi F, Zamani G, Amini Kafi-Abad S, Talebian A. Measurement of serum IgE level in some residents of Tehran province. *Hakim.* 2005; 8(2); 25-30.
19. Bottini N, Borgiani P, Otsu A, Saccucci P, Stefanini L, Greco E. IL-4 receptor alpha chain genetic polymorphism and total IgE levels in the English population: two-locus haplotypes are more informative than individual SNPs. *Clin Genet.* 2002; 61: 288-292.
20. Sebelova S, Izakovicova-Holla L, Stejskalova A, Schüller M, Znojil V, Vasku A. Interleukin-18 and its three gene polymorphisms relating to allergic rhinitis. *J Hum Genet.* 2007; 52(2): 152-158.
21. Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology.* 2002; 106(1): 1-10.
22. Peden DB. Influences on the development of allergy and asthma. *Toxicology.* 2002; 181: 323-328.