پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و یکم شماره ۸۵ آذر سال ۱۳۹۰ (۸-۲)

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن کد کننده بخش‌های ایمونوگلوبولینی و موسینی نوع یک سلول T و بیماری رینیت آلرژیک

هادی حسن نیا[۱]
سعید عابدیان کناری[۲]
جواد غفاری[۳]
علیرضا رفیعی[۴]
جمشید یزدانی[۵]
فرشته جیواد[۱]
الهام بیرانوند[۱]

چکیده

سابقه و هدف : رینیت آلرژیک یکی از اختلالات علامت‌دار بینی است که پس از تماس با آلرژن در افراد آتوپیک، القاء شده و سبب ایجاد التهاب وابسته به IgE در غشاهای پوشاننده بینی می‌گردد. علاوه بر عوامل محیطی، زمینه‌های ژنتیکی در استعداد ابتلا به این بیماری نقش دارند. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم ژن کدکننده بخش‌های ایمونوگلوبولینی و موسینی نوع یک سلول T با بیماری رینیت آلرژیک بوده است.

مواد و روش ها : در یک مطالعه مورد- شاهدی، ۱۵۵ بیمار رینیت آلرژیک و ۱۶۳ فرد سالم انتخاب شدند. استخراج DNA ژنومیک از خون محیطی به روش Salting out و تعیین ژنوتیپ با روش PCR-RFLP انجام شد. آنالیز وابستگی ژنوتیپ‌ها و آلل ها با بیماری در مقایسه با گروه کنترل، با استفاده از آزمون مربع کای و رگرسیون لجستیک دو طرفه محاسبه شد.

یافته ها : نتایج این مطالعه نشان داد که آلل C از پلی مرفیسم (G416C) و آلل A از (G1454A) در پروموتر ژن کدکننده بخش‌های ایمونوگلوبولینی و موسینی نوع یک سلول T ، با استعداد ابتلا به رینیت آلرژیک مرتبط می باشد. به عبارت دیگر، آلل C و آلل A به ترتیب خطر ابتلا به رینیت آلرژیک را در بیماران نسبت به افراد کنترل ۱/۵۵ (P=۰/۰۴۱) و ۱/۶۴ (P=۰/۰۰۶) افزایش می دهد. علاوه براین میزان IgE و ائوزینوفیل خون در افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت CC ۴۱۶- در مقایسه سایر پلی مورفیسم‌های بررسی شده از لحاظ آماری افزایش معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵).

استنتاج : با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد که پلی مورفیسم ناحیه پروموتور بخش‌های ایمونوگلوبولینی و موسینی نوع یک سلول T در آلل C موقعیت ۴۱۶- و آلل A در موقعیت ۱۴۵۴- در استعداد ابتلا و ژنوتیپ CC ۴۱۶- در پاتوژنز بیماری رینیت آلرژیک موثر است.

واژه‌های کلیدی: رینیت آلرژیک، پلی مورفیسم، استعداد ژنتیکی به بیماری

مقدمه

رینیت آلرژیک یک بیماری التهابی مخاط بینی است که پس از تماس با آلرژن در افراد آتوپیک، القاء شده و سبب ایجاد التهاب وابسته به IgE (IgE-mediated) می‌گردد(۱). از ویژگی‌های این بیماری تولید بیش از حد

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۶- ۹۰ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: سعید عابدیان کناری- ساری: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. دکترای ایمنی شناسی، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی ،دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳. فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۴. دکترای ایمنی شناسی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۵. دکترای آمار حیاتی، گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت : ۹۰/۴/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۰/۵/۱۰ تاریخ تصویب : ۹۰/۵/۲۶

Archive of SID
www.SID.ir

سایتوکاین‌های TH2 (اینتر لوکین‌های ۴ ، ۵ و۱۳) و تجمع ائوزینوفیل‌ها در لایه‌های زیر مخاط می‌باشد(۲). این سلول‌ها با آزادسازی واسطه‌های گوناگون شیمیایی و همچنین فرا خواندن سایر سلول‌ها، سبب پرخونی مخاطی شده و در نتیجه علائمی هم چون آب ریزش بینی، عطسه‌های پیاپی، سوزش، خارش، گرفتگی بینی، اشک ریزش، سردرد، اختلال بویایئ و چشایی برای فرد مبتلا ایجاد می‌کنند(۳،۲). شیوع این بیماری در جهان بین ۹ تا ۴۲ درصد(۴) و در ایران ۱۰ تا ۱۵ درصد گزارش شده است(۱۰- ۵) و روند رو به افزایش در ابتلا به آن دیده می‌شود(۱۰-۴). درمان دارویی رینیت آلرژیک به‌طور عمده بر تجویز آنتی‌هیستامین‌ها و کورتون‌ها متکی است، که این داروها اثرات درمانی کمی داشته و عمدتاً کاهش‌دهنده موقتی علائم بیماری هستند و از طرفی مصرف طولانی مدت آن‌ها با عوارض جانبی همراه است(۱۱). کنترل محیط نیز بنا به وجود مشکلاتی به طور کامل میسر نیست و در صورت عدم درمان کامل بیماری می‌تواند به آسم، سینوزیت مزمن، اوتیت مزمن، کاهش شنوایی و پولیپ منجرشود، که این موضوع نشان‌دهنده اهمیت بیماری و شناسایی مکانیسم‌های ایجادکننده آن می‌باشد. بسیاری از مطالعات ژنتیکی ارتباط بین کروموزوم 5q31 را با بیماری‌های آتوپیک نشان داده‌اند، در این ناحیه چندین ژن مرتبط با آلرژی از قبیل اینترلوکین ۴ ، ۵ و۱۳ و خانواده ژن کد کننده بخش‌های ایمونوگلوبولینی و موسینی نوع یک سلول TIM-1[1] قرار دارند. بیشتر مطالعات انجام شده در این زمینه معطوف به بیماری آسم بوده و رینیت آلرژیک به عنوان یک بیماری با زمینه ژنتیکی، کمتر مورد توجه قرار گرفته است(۱۳،۱۲). TIM-1 از اعضای خانواده ژنی TIM ، حامل رمز ژنتیکی یک نوع پروتیئن غشایی نوع یک می‌باشد که به طور عمده در سلول‌های +T CD4 بیان می‌شود و در تمایز و گسترش سلول‌های TH2 و بدنبال آن انحراف پاسخ‌های ایمنی به سمت TH2 نقش دارد(۱۵،۱۴). مطالعات نشان می‌دهند که بیان TIM-1 به‌طور معنی‌داری در موش‌های مبتلا به آسم افزایش می‌یابد(۱۶) و پلی مورفیسم‌های این ژن می‌تواند عامل موثری در استعداد ابتلا به آلرژی باشد(۱۸،۱۷). با این وجود تاکنون مطالعه ایی در خصوص ارتباط این ژن با بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی در جمعیت ایرانی انجام نشده است. لذا هدف از مطالعه حاضر تعیین ارتباط بین پلی مورفیسم ژن TIM-1 و بیماری رینیت آلرژیک در مقایسه با گروه کنترل و متغیرهای تاثیرگذار در پاتوژنز این بیماری در جمعیت شمال کشور بود.

مواد و روش ها

در این مطالعه مورد- شاهدی ۱۵۵ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک و ۱۶۳ نفر به عنوان گروه کنترل که بر اساس سن، جنس و محل زندگی همسان‌سازی شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. گروه کنترل فاقد هر گونه علائم و سابقه خانوادگی آلرژی بودند و تشخیص بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک بر اساس علائم بالینی شامل آبریزش، گرفتگی بینی، عطسه، اشک ریزش، سردرد، افزایش سطح IgE بر طبق معیارهای ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma committee) (۱۹) از بیماران مراجعه کننده به در مانگاه فوق تخصص طوبی و بیمارستان بوعلی سینا ساری از ۱۳۸۹ به مدت یک سال انجام شد.

۵ میلی‌لیتر از خون محیطی از بیماران و گروه شاهد گرفته شده که ۱/۵ میلی‌لیتر آن در لوله‌های استریل حاوی EDTA جهت استخراج DNA و شمارش سلولی و مابقی جهت گرفتن سرم برای اندازه‌گیری پارامترهای IgE و IgA مورد استفاده قرار گرفت. سطح سرمی IgE توتال به روش الیزا با استفاده از کیت AccuBind IgE Quantitative Kits Lake Forest, (California, USA) و سطح سرمی IgA توتال با روش نفلومتریک (MININEPHTM Human IgA KIT,UK)

1. T cell Immunoglobulin Domain and Mucin Domain

Archive of SID
www.SID.ir

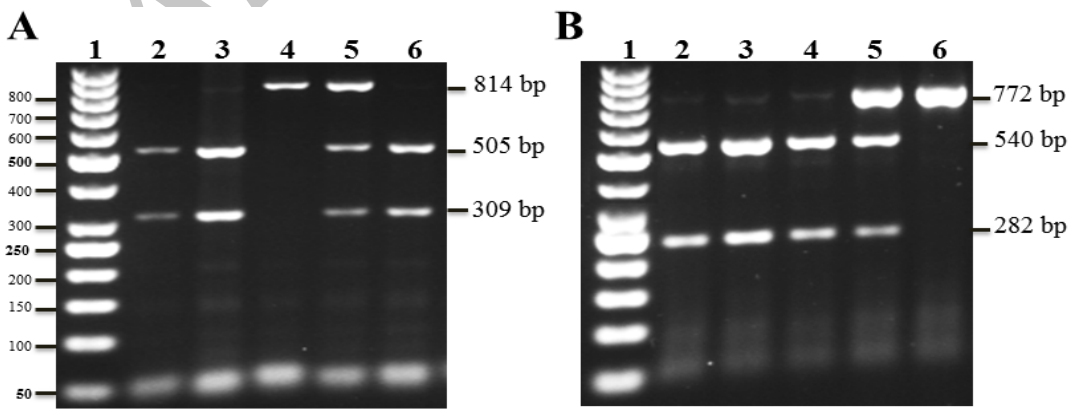
اندازه‌گیری شدند. همچنین شمارش ائوزینوفیل‌های خون بر اساس رنگ‌آمیزی گیمسا بر روی اسمیر مستقیم خون محیطی انجام گرفت.

DNA ژنومی از خون محیطی با استفاده از کیت استخراج DNA (Roche,Germany) بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده استخراج شد. تعیین ژنوتیپ با استفاده از واکنش زنجیره ایی پلیمراز به روش هضم آنزیمی PCR-RFLP انجام شد. برای انجام PCR، ۱۰۰ نانوگرم از DNA ژنومی، ۰/۵ پیکومول از هر کدام از پرایمرهای مربوطه (جدول شماره ۱)، ۲۰۰ میکرومول dNTP، ۲ میلی مول MgCl2، ۱/۲۵ واحداز آنزیم Taq پلی مراز (فرمنتاز، ایتالیا) در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر باهم مخلوط شدند، سپس تکثیر به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در دستگاه ترمال سایکلر (اپندروف، آلمان) بر اساس پروفایل دمایی، دناتوراسیون اولیه ۴ دقیقه در ۹۴ درجه سانتیگراد، ۳۵ سیکل در ۹۴ درجه سانتیگراد (۳۰ ثانیه) و ۶۱ درجه سانتیگراد (۳۰ ثانیه) و ۷۲ درجه سانتیگراد (۴۰ ثانیه) و در نهایت به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد انجام شد. جهت هضم آنزیمی محصول PCR جایگاه ۴۱۶- با ۲ واحد آنزیم FastDigest TaqI به مدت ۴ ساعت در دمای ۶۵ درجه سانتیگرد و محصول PCR جایگاه ۱۴۵۴- با ۲ واحد آنزیم FastDigest MspI به مدت ۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگرد انکوبه شدند. سپس محصول هضم را برای مشاهده بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد برده و بعد از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید توسط دستگاه ترانس ایلومیناتور آشکارسازی باندها صورت گرفت (تصویر شماره ۱).

نتایج داده‌های کمی با استفاده از آزمون Student t test و داده‌های کیفی با استفاده ازتست‌های آماری Chi-square و یا Fisher's exact و ارتباط بین پلی‌مرفیسم ژن‌ها با بیماری با استفاده از Logistic Regression

جدول شماره ۱: توالی پرایمرها و آنزیم های محدودالاثر برای تعیین ژنوتیپ

موقعیت	روش	توالی پرایمرها	آنزیم های محدودالاثر	شکل های آللی
-۴۱۶ G/C (rs9313422)	RFLP-PCR	Forward: ۵′- AGTTGGTTGATTCATATGAGCC- ۳′ Reverse: ۵′- GGAGGTGTAGTCTGAAGCATG- ۳′	TaqI	G: ۵۰۵+۳۰۹ bp C: ۸۱۴ bp
-۱۴۵۴ G/A (rs41297579)	RFLP-PCR	Forward: ۵′- GCACAATCATAGCCTCCAACTG- ۳′ Reverse: ۵′- ACCCACATGCGTTAAATCGG- ۳′	MspI	G: ۵۴۰+۲۸۲ bp A: ۷۷۲ bp



تصویر شماره ۱: بررسی پلی مورفیسم های G/C۴۱۶- و G/A ۱۴۵۴- در پروموتر ژن TIM-1

(A :ژنوتیپ های G/C۴۱۶- ، ردیف های شماره ۳، ۴ و ۵ به ترتیب نمایانگر ژنوتیپ های GG ، CC و GC می باشند. B : ژنوتیپ های G/A۱۴۵۴-، ردیف های شماره ۴، ۵ و ۶ به ترتیب نمایانگر ژنوتیپ های GG، GA وAA می باشند. نتایج در مقابل DNA Ladder (ردیف۱) نشان داده شده اند.)

Archive of SID

www.SID.ir

مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین از آزمون ANOVA برای مقایسه پلی‌مورفیسم‌های موجود و متغیرهای تاثیرگذار در پاتوژنز بیماری استفاده شد و p-value کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مجموع ۳۱۸ فرد (۲۰۰زن و ۱۱۸مرد) در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک و یافته‌های آزمایشگاهی افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود سن و جنس در این افراد همسان‌سازی شد و برای جلوگیری از تاثیر فاکتورهای محیطی همه افراد از یک منطقه جغرافیایی (شمال ایران) بودند. میزان IgE و ائوزینوفیل بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۱) که نشان دهنده صحت انتخاب دو گروه مورد و شاهد می‌باشد. سطح سرمی IgA در گروه مورد به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود(p=۰/۰۳).

جدول شماره ۲: مشخصات دموگرافیگ و یافته های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک و افراد شاهد سالم

	کنترل (تعداد=۱۶۳)	رینیت آلرژیک (تعداد=۱۵۵)	سطح معنی‌داری
سن *	۱۰/۸±۳۰/۱	۱۰/۳۳±۳۰/۲	۰/۹۵
جنس (زن/ مرد)	۶۱/۱۰۲	۵۷/۹۸	۰/۹۱
درصد ائوزینوفیل *	۰/۸۷±۱/۷	۳/۶۵±۵/۲	۰/۰۰۱
سرم IgE (IU/ml) *	۴۸/۳±۷۴/۱	۱۶۶/۸±۲۸۶/۶	۰/۰۰۱
سرم IgA (g/l) *	۰/۶۳±۱/۹۳	۰/۷۹±۲/۱۱	۰/۰۳

* به صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شده است.

نتایج حاصل از بررسی فراوانی ژنوتیپی و آللی‌پلی‌مورفیسم های ژن TIM-1 در این مطالعه در دو گروه بیماران رینیت آلرژیک و کنترل در جدول شماره ۳ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می شود فراونی آلل C در موقعیت ۴۱۶- و فراوانی آلل A در موقعیت ۱۴۵۴- در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد است که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود (به ترتیب: p=۰/۰۰۶ و p=۰/۰۴۱). همچنین اختلاف آماری معنی‌داری بین فراوانی‌های ژنوتیپی در موقعیت ۴۱۶- وجود داشت (p=۰/۰۳۳) که این اختلاف در موقعیت ۱۴۵۴- از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p=۰/۱۳).

جدول شماره ۳: فراوانی ژنوتیپی و آللی پروموتر ژن TIM-1 در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک و افراد شاهد

موقعیت	ژنوتیپ/آلل	شاهد تعداد(درصد)	رینیت آلرژیک تعداد (درصد)	نسبت خطر	سطح معنی‌داری
-۴۱۶	GG	(۶۲/۶) ۱۰۲	(۵۱/۶) ۸۰	–	
	GC	(۲۹/۴) ۴۸	(۳۱/۶) ۴۹	۲/۵۵	۰/۰۳۳
	CC	(۸) ۱۳	(۱۶/۸) ۲۶	۱/۹۶	
	G	(۷۷/۳) ۲۵۲	(۶۷/۴) ۲۰۹	–	
	C	(۲۲/۷) ۷۴	(۳۲/۶) ۱۰۱	۱/۶۴	۰/۰۶
-۱۴۵۴	GG	(۷۳) ۱۱۹	(۶۳/۹) ۹۹	–	
	GA	(۲۳/۳) ۳۸	(۲۸/۴) ۴۴	۲/۴۱	۰/۱۳
	AA	(۳/۷) ۶	(۷/۷) ۱۲	۱/۷۳	
	G	(۸۴/۷) ۲۷۶	(۷۸/۱) ۲۴۲	–	
	A	(۱۵/۳) ۵۰	(۲۱/۹) ۶۸	۱/۵۵	۰/۰۴۱

بررسی ارتباط بین فراوانی پلی‌مورفیسم‌های موجود با میزان متغیرهای آزمایشگاهی تاثیرگذار در پاتوژنز بیماری رینیت آلرژیک (IgE، IgA و ائوزینوفیل) به‌طور خلاصه در جدول شماره ۴ نشان داد شده است با توجه نتایج بدست آمده میزان IgE و ائوزینوفیل خون در افراد

جدول شماره ٤: بررسی ارتباط میانگین متغیر های تاثیر گذار در پاتوژنز بیماری رینیت آلرژیک با فراوانی ژنوتیپ های مختلف ۴۱۶G/C- و ۱۴۵۴G/A-

پلی مورفیسم	۴۱۶G/C-			سطح	۱۴۵۴G/A-			سطح
	GG	GC	CC	معنی‌داری	GG	GA	AA	معنی‌داری
IgE (IU/ml)	۱۲۹/۶	۲۰۰/۳	۳۴۵/۶	۰/۰۰۱	۱۷۷/۶	۱۶۹/۸	۲۳۷/۹	۰/۲۲
IgA (g/l)	۱/۹	۲/۱	۲	۰/۰۷۲	۱/۹	۲	۲/۴	۰/۰۶۵
ائوزینوفیل (درصد)	۳	۳/۵	۵	۰/۰۲	۳/۵	۳/۳	۳/۱	۰/۸۴۴

Archive of SID
www.SID.ir

دارای ژنوتیپ هموزیگوت CC ۴۱۶- بیشتر از سایر پلی‌مورفیسم‌های این نقطه است که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود (به ترتیب: p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۲) ولی در مورد IgA این اختلاف معنی‌دار نبود. همچنین ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های ۱۴۵۴- و متغیرهای تاثیرگذار در پاتوژنز رینیت آلرژیک پیدا نشد(p>۰/۰۵).

بحث

رینیت آلرژیک از شایعترین بیماری‌های التهابی بینی است که در همه گروه‌های نژادی در سراسر دنیا دیده می‌شود و نقش سلول‌های TH2 در بیماری زایی آن غالب می‌باشد(۴،۲). در این مطالعه پلی‌مورفیسم‌های ژنی دخیل در تمایز و گسترش سلول‌های TH2 مرتبط با بیماری بررسی شد. این تحقیق اولین ارزیابی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن TIM-1 در بیماران رینیت آلرژیک در جمعیت ایران است، که دو پلی مورفیسم ژنی مهم در بیماری‌های آلرژیک در ناحیه پروموتور ژن TIM-1 (۴۱۶G/C- و ۱۴۵۴G/A-) انتخاب و بررسی شده است. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم‌های این ژن در ناحیه پروموتر با استعداد ابتلا به رینیت آلرژیک مرتبط می باشد(۱۷،۱۸). این نتایج با مطالعات قبلی در زمینه پلی مورفیسم‌های ژن TIM-1 در بیماری‌های آلرژیک هم راستا بوده است که نشان‌دهنده نقش احتمالی پلی‌مورفیسم‌های این ژن با بیماری‌های آلرژیک در جمعیت‌های نزدیک از نظر ژنتیکی می‌باشد. Liu و همکاران(۱۷) در سال ۲۰۰۷ با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز نشان دادند که پلی‌مورفیسم ناحیه ۴۱۶G/C- ژن TIM-1 با افزایش خطر استعداد ابتلا به بیماری آسم در نژاد چین مرتبط می‌باشد. همچنین در مطالعه‌ای که توسط Mou و همکاران در سال ۲۰۱۰ (۱۸) در چین انجام شد برای اولین بار ارتباط واریانت‌های ۴۱۶- و ۱۴۵۴- ناحیه پروموتر ژن TIM-1 در استعداد ابتلا به بیمای رینیت آلرژیک نشان داده شد. در جمعیت مورد مطالعه در این تحقیق، آلل C در موقعیت ۴۱۶- و آلل A در موقعیت ۱۴۵۴- پروموتر ژن TIM-1 در افزایش خطر استعداد ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک نقش داشتند. اما در مطالعه دیگر که توسط Chae و همکارانش(۲۰) در سال ۲۰۰۳ انجام شد ارتباطی بین پلی مورفیسم‌های ناحیه پروموتر ژن TIM-1 و بیماری آسم پیدا نشد و تنها پلی‌مورفیسم در اگزون ۴ ژن TIM-1 را در افزایش خطر استعداد ابتلا به بیماری آسم موثر دانستند، که این اختلاف می‌تواند به علت تفاوت در نژاد و تنوع مکانیسم‌های مولکولی درگیر در این بیماری‌ها باشد.

همچنین نتایج حاصل از این تحقیق بیانگر آن است که پلی مورفیسم ژن ۴۱۶G/C- ژن TIM-1 علاوه بر افزایش خطر ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک در پاتوژنز این بیماری و هم‌چنین افزایش میزان IgE و ائوزینوفیل نیز موثر است و احتمالاً این عمل را از طریق تاثیر بر تعادل TH1/TH2 به سمت TH2 و به دنبال آن تغییر پروفایل سایتوکاینی به سمت TH2 انجام می‌دهد. در این راستا، نتایج برخی مطالعات انجام شده نشان داد که مولکول TIM-1 با اتصال به لیگاند خود (TIM-4) می‌تواند به عنوان یک فاکتور کمک محرک در فعال شدن و تولید سایتوکاین‌های TH2 عمل کند (۲۱،۱۴). علاوه بر این، بررسی در محیط In vitro نشان داد که استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی مولکول TIM-1 با القاء‌تحریک سلول‌های TH2 سبب افزایش تولید اینترلوکین ۴ شده است(۱۵). در جمعیت مورد مطالعه در این تحقیق، آلل C در موقعیت ۴۱۶- و آلل A در موقعیت ۱۴۵۴- پروموتر ژن TIM-1 در افزایش خطر استعداد ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک نقش به سزایی داشته است. بنابراین هم راستا با مطالعات سایر محققین پیشنهاد می‌شود که مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با تاثیر این ژن بر رینیت آلرژیک مورد بررسی بیشتر قرار گیرد تا با شناخت مکانیسم‌های ایجاد این بیماری بتوان به راه‌های پیشگیری، جلوگیری از پیشرفت، آسیب‌شناسی بیماری، غربالگری افراد مستعد و نیز استفاده از راه

Archive of SID

www.SID.ir

کارهای درمانی مناسب کمک کرد. لذا مطالعه حاضر می‌تواند پایه تحقیقات بیشتر در مورد بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی از جمله بیماری‌های خودایمنی و سایر بیماری‌های آلرژیک به منظور نیل به شناخت گسترده تر مکانیسم‌های ایجادکننده آن‌ها باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله از تمامی افراد شرکت‌کننده در این تحقیق نهایت تشکر را دارند. این مطالعه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است که نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از آن معاونت محترم اعلام می‌دارند. علاوه بر این از زحمات کارکنان آزمایشگاه طوبی که در تمامی مراحل این پایان‌نامه مساعدت وافری را مبذول نمودند قدردانی می‌شود. این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد ایمونولوژی آقای هادی حسن‌نیا می‌باشد.

References

1. Broide DH. Allergic rhinitis: Pathophysiology. Allergy Asthma Proc 2010; 31(5): 370-374.
2. Cameron L, Depner M, Kormann M, Klopp N, Illig T, Von Mutius E, et al. Genetic variation in CRTh2 influences development of allergic phenotypes. Allergy 2009; 64(10): 1478-1485.
3. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. N Engl J Med 2001; 344(1): 30-37.
4. Settipane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. Clin Allergy Immunol 2007; 19: 23-34.
5. Mohammadzadeh I, Ghafari J, Barari Savadkoohi R, Tamadoni A, Esmaeili Dooki MR, Alizadeh Navaei R. The Prevalence of Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in North of Iran: Iranian J Ped 2008; 18(2): 117-122 (Persian).
6. Ayatollahi SMT, Ghaem H. Prevalence of Atopic diseases (Allergic rhinitis, Urticaria, Eczema) and its correlation in primary school children, Shiraz, Iran. J Gorgan Uni Med Sci 2004; 6(1): 29-34 (Persian).
7. Mortazavi M S, Saadat Joo S. Correlation of Wheeze with eczema and rhinitis. J Birjand Uni Med Sci 2003; 10(2): 9-15 (Persian).
8. Gharagosloo M, Khalili S, Hallaj Mofrad M, Karimi B, Honarmand M, Jafari H, et al Asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in schoolchildren, Kashan, 1998-1999. TUMJ 2003; 61(1): 24-30 (Persian).
9. Abbasi Ranjbar Z. Prevalence of allergic rhinitis among children in Rasht. J Med Faculty Guilan Uni Med Sci 2005; 14(53): 56-62 (Persian).
10. Karimi M, Mirzaei M, Ahmadiah MH. Prevalence of Asthma, Allergic rhinitis and Eczema symptoms among 13-14 year-old school children in Yazd in 2003. Scientific Med J 2007; 6(3): 270-275 (Persian).
11. Greiner AN, Meltzer EO. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118(5): 985-996.
12. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. Nat Rev Immunol 2008; 8(3): 169-182.
13. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105(2): 99-106.
14. Rodriguez-Manzanet R, DeKruyff R, Kuchroo VK, Umetsu DT. The costimulatory role of TIM molecules. Immunol Rev 2009; 229(1): 259-270.
15. Umetsu SE, Lee WL, McIntire JJ, Downey L, Sanjanwala B, Akbari O, et al. TIM-1

Archive of SID
www.SID.ir

induces T cell activation and inhibits the development of peripheral tolerance. Nat Immunol 2005; 6(5): 447-454.

16. Xu G, Cheng L, Lu L, Zhu Y, Xu R, Yao X, et al. Expression of T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-1 (TIM-1) is increased in a mouse model of asthma and relationship to GATA-3. Life Sci 2008; 82(11-12): 663-669.
17. Liu Q, Shang L, Li J, Wang P, Li H, Wei C, et al. A functional polymorphism in the TIM-1 gene is associated with asthma in a Chinese Han population. Int Arch Allergy Immunol 2007; 144(3): 197-202.
18. Mou Z, Shi J, Tan Y, Xu R, Zhao Z, Xu G, et al. Association between TIM-1 gene polymorphisms and allergic rhinitis in a Han Chinese population. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; 20(1): 3-8.
19. Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18(5): 327-334.
20. Chae SC, Song JH, Lee YC, Kim JW, Chung HT. The association of the exon 4 variations of Tim-1 gene with allergic diseases in a Korean population. Biochem Biophys Res Commun 2003; 312(2): 346-350.
21. Li XC, Rothstein DM, Sayegh MH. Costimulatory pathways in transplantation: challenges and new developments. Immunol Rev 2009; 229(1): 271-293.

Archive of SID

www.SID.ir