

مروری بر یافته‌های ژنتیکی در بیماری رینیت آلرژیک

نازیلا والاتبار^۱، رضا صفرعلیزاده^{۲*}، محمدعلی حسین پورفیضی^۳

۱. دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، ایران
 ۲. دانشیار ژنتیک مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، ایران
 ۳. استاد زیست‌شناسی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۴/۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۴/۱۲

زمینه و هدف بیماری رینیت آلرژیک رایج‌ترین اختلال در حوزه سلامت در همه مناطق جهان است. در سال‌های اخیر، به دلیل افزایش شیوع و نیز اهمیت بالینی بیماری رینیت آلرژیک در ابتلا به سایر بیماری‌ها نظیر آسم مطالعه روی این بیماری بسیار مورد توجه قرار گرفت است. در این مقاله به طور ویژه، چندشکلی‌های تکنوکلوتیدی دخیل در بیماری رینیت آلرژیک مطالعه شده است.

مواد و روش‌ها در این مطالعه مروری، از مطالعات انجام شده در زمینه استعداد ژنتیکی ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک در فاصله زمانی ۲۰۲۰-۲۰۰۵ و با جست‌وجو کلیدواژه‌های کلی و عمومی allergic rhinitis, genetic polymorphisms, single nucleotide polymorphism در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus, Google Scholar, Science, Direct, Pubmed استفاده شده است.

یافته‌ها در این مطالعات، در مجموع به بررسی ژن‌های کاندید احتمالی مرتبط با رینیت آلرژیک در افراد مبتلا به این بیماری و بررسی واریانت‌های چندشکلی‌های تکنوکلوتیدی مرتبط با بیماری مذکور پرداخته شده است. داده‌های جمع‌آوری شده در این مطالعه، حاصل مطالعات انجام‌گرفته در نقاط مختلف جهان بوده است. جمعیت مورد مطالعه در مقالات، افراد مبتلا به بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد.

نتیجه‌گیری نتایج، همراهی چندین چندشکلی تکنوکلوتیدی در ژن‌های مختلف را با رینیت آلرژیک نشان داده است که برخی از آنها ممکن است در درک پاتوفیزیولوژی و پیدا کردن روش‌های جدید برای ایمونوتراپی بیماری رینیت آلرژیک مفید باشد.

کلیدواژه‌ها:

رینیت آلرژیک، چندشکلی‌های تکنوکلوتیدی، چندشکلی ژنتیکی.

۱. مقدمه

سایر بیماری‌ها نظیر: آسم، سینوزیت، پولیپ بینی، التهاب گوش میانی و به‌ندرت عفونت دستگاه تنفسی تحتانی گزارش شده است (۳،۵). رینیت آلرژیک، یکی از بیماری‌های شایع در سراسر جهان است؛ به طوری که تقریباً یک‌چهارم (تا ۴۰ درصد) جمعیت جهان تحت تأثیر این بیماری قرار دارند (۶،۷). مطالعات قبلی نشان می‌دهد که شیوع فعلی رینیت آلرژیک در آسیا ۳۸.۵ درصد، در اروپا ۲۳-۳۰ درصد و ایالات متحده آمریکا ۱۲-۳۰ درصد و در

رینیت آلرژیک (AR) که تحت عنوان تب یونجه نیز شناخته می‌شود یک بیماری التهابی مخاطی بینی است (۱). آبریزش بینی، خارش، عطسه و احتقان بینی، شایع‌ترین علائم بالینی (۲) و نفوذ ائورینوفیلی، پاسخ‌های سیتوکاینی Th2 و ترشح موکوز، از جمله مشخصات بیماری رینیت آلرژیک به شمار می‌روند؛ از این رو هم‌بودی این بیماری با

* نویسنده مسئول: رضا صفرعلیزاده

نشانی: گروه زیست‌جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تلفن: ۰۴۱۳۳۳۲۷۲۸

رایانامه: safaralizadeh@tabrizu.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-0002-6970-6998

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0002-1080-1560

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۷، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۹، ص ۷۶۹-۷۷۵

آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

تک‌نوکلئوتیدی در ژن‌های کاندید که در ارتباط با وقوع و پیشرفت بیماری رینیت آلرژیک می‌باشد بررسی شدند. در ادامه، به یافته‌های حاصل از بررسی این مطالعات می‌پردازیم تا بتوانیم از نتایج حاصل از مطالعات این محققان، به یافته‌های جدید و کاربردی در این زمینه، دسترسی پیدا کنیم.

۱.۳. تغییرات پلی‌مورفیک در بیماری رینیت آلرژیک

چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNPs) از جمله شایع‌ترین تغییرات در ژنوم هستند که باعث تفاوت‌های فنوتیپی بین افراد می‌شوند. SNPها با قرارگیری در منطقه پرموتری، اگزونی یا اینترونی یک ژن می‌توانند به ترتیب تغییراتی را در میزان بیان ژن، نوع اسیدآمینه کد شده و اسپلایسینگ رونوشت اولیه ایجاد کنند. به‌طور کلی، در شرایطی که SNPها باعث تغییراتی در عملکرد یا بیان محصول پروتئینی شوند، به عنوان چندشکلی بیماری‌زا شناخته می‌شوند (۱۲). SNPها در طیف گسترده‌ای از ژن‌های کاندید در ارتباط با وقوع و پیشرفت بیماری رینیت آلرژیک مطالعه شد که در ادامه به برخی از آنها اشاره می‌شود.

۲.۳. کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی

کموکاین‌ها و گیرنده‌های آنها برای حرکت شیمیایی سلول‌های التهابی مختلف به محل التهاب ضروری هستند؛ بنابراین ارتباط آنها به‌طور کلی در پروسه‌های آلرژیک و به‌ویژه در رینیت آلرژیک بررسی شدند.

RANTES یکی از کموکاین‌هایی است که ارتباط آن با بیماری‌های آلرژیک به‌طور گسترده مطالعه شده است. در مطالعه کیم جی جی (۲۰۰۴) نشان داده شد که آلل‌های A۴۰۳ و G۲۸- چندشکلی پرموتری ژن RANTES به‌طور معنی‌داری در بیماران رینیت آلرژیک نسبت به گروه سالم بالا است (۱۳). ناکامورا و همکارانش (۲۰۰۷) نشان دادند که چندشکلی Ile۶۴ بر ژن CCR2 و چندشکلی C51 بر ژن CCR3 همراهی معنی‌داری با رینیت آلرژیک در جمعیت ژاپنی دارد. این مطالعه همچنین فراوانی بالایی از هاپلوتایپ Ile/780C/51C۶۴ را در بیماران رینیت آلرژیک نسبت به گروه کنترل نشان داد (۱۴).

۳.۳. ائوزینوفیل پراکسیداز

ژن ائوزینوفیل پراکسیداز (EPO) پروتئین کاتیونی را کد می‌کند که از ائوزینوفیل‌های فعال آزاد می‌گردد. گرانولوسیت‌های ائوزینوفیل نقش مهمی در حفاظت از ارگانسیم‌ها در برابر انگل‌ها ایفا می‌کنند. آنها همچنین به

آفریقا ۷.۷ درصد می‌باشد (۸). بر اساس مطالعات خانوادگی و دوقلوها نشان داده شده است که بیماری رینیت آلرژیک، میزان توارث‌پذیری ۳۳-۷۵ درصدی دارد (۹). تعامل پیچیده ژنتیک، اپی ژنتیک و عوامل محیطی، نقش مهمی در بروز و پیشرفت بیماری رینیت آلرژیک دارد (۱۰-۱۲). از این رو مطالعات بسیاری در سراسر جهان برای یافتن تغییرات ژنتیکی مؤثر در بروز رینیت آلرژیک انجام گرفته است تا شاید با شناسایی این تغییرات، پیشگیری‌های لازم و مداخله‌های درمانی مناسبی اتخاذ گردد.

۲. مواد و روش‌ها

پس از کسب مجوز از کمیته ملی اخلاق با شماره شناسه IR.TBZMED.REC.1397.564 بررسی‌های لازم بر مطالعات انجام شد. در این مطالعه مروری، تمامی مطالعات انجام شده به زبان انگلیسی در زمینه رینیت آلرژیک و ژنتیک از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۲۰ بررسی شدند. روش ارائه مطالب؛ اعم از تعیین مسئله مورد مطالعه، جمع‌آوری، تحلیل و تفسیر یافته‌ها بر اساس سیستم گزارش‌دهی مطالعات سیستماتیک انجام شد. برای دستیابی به اطلاعات موردنظر از مقالات چاپ شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Science, Google Scholar, Scopus, Direct, Pubmed استفاده شد. به منظور به حداکثر رساندن جامعیت جستجو، از کلیدواژه‌های کلی و عمومی allergic rhinitis, genetic polymorphisms, single nucleotide polymorphism و ترکیبات احتمالی آنها استفاده شد و با استفاده از عملگرهای AND و OR به صورت ترکیبی جستجو شدند. معیار ورود به مطالعه شامل: انجام مطالعه در تغییرات ژنتیکی دخیل در استعداد و بروز بیماری رینیت آلرژیک بود. مشخصات جمعیت شرکت‌کننده در مطالعه، شامل افراد مبتلا به بیماری رینیت آلرژیک می‌شود. در نهایت ۴۰ مقاله انگلیسی برای بررسی نهایی، وارد مطالعه شدند.

۳. یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۴۴ مقاله، بررسی شد. از میان مقالات مرتبط با موضوع، ۲۷ مطالعه انگلیسی برای بررسی نهایی، انتخاب شد. در این مطالعات، به بررسی افراد مبتلا به بیماری رینیت آلرژیک و تغییرات ژنتیکی مشاهده شده در ژنوم این بیماران نسبت به افراد سالم پرداخته شده است. در نهایت، در کل مقالات بررسی شده، چندشکلی‌های

باشد و به این دلیل ممکن است فاکتور خطری برای بروز AR نیز به‌شمار آید. زین و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که فراوانی چندشکلی‌های rs1799964 TNF- α و rs11668618 MRPL4 به‌طور معنی‌داری در افراد مبتلا به رینیت آلرژیک نسبت به افراد سالم بیشتر است (۲۲).

۶.۳. TNFSF4/ BLK

مطالعات اخیر اشاره می‌کند که برهم‌کنش بین ژن گیرنده فاکتور نکروز توموری نوع ۴ و ژن کیناز لنفوسیت B می‌تواند اثر هم‌افزایی بر تعیین جهت سلول B و T داشته باشد. شن و همکاران، چندشکلی‌های rs1234314 و rs1234315 TNFSF4 و چندشکلی‌های rs13277113 و rs1600249 BLK را به عنوان بیومارکرهای مؤثر در استعداد ابتلا به رینیت آلرژیک در جمعیت چینی مطالعه کردند. نتایج نشان دادند که ژنوتیپ CC (rs1234314, rs1234315) و ژنوتیپ AA (rs1600249, rs13277113) اثر محافظتی در برابر بیماری رینیت آلرژیک دارند؛ در حالی که ژنوتیپ AG (rs13277113) به عنوان فاکتور خطر در بروز AR مطرح گردید و نیز بیان شد که هاپلوتایپ ACC در بلوک rs1234315 rs1234314 rs1234313 و GA در rs13277113 rs2254546 به‌طور معنی‌داری خطر AR را کاهش می‌دهد درحالی‌که هاپلوتایپ GGT و AG اثر محافظتی در برابر AR نشان می‌دهند (۲۳).

۷.۳. TSLP/ OX40L

سیتوکاین لینفوپروتئین استرومایی وابسته به تیموس (TSLP) یک مولکول کلیدی در سلول‌های دندریتیک اپیتلیال می‌باشد که باعث التهاب آلرژیک می‌شود (۲۴). OX40L به خانواده گیرنده‌های فاکتور نکروزکننده تومور مرتبط می‌باشد. مطالعات نشان دادند که برهم‌کنش OX40-OX40L نقش مهمی را در توسعه بیماری‌های التهابی و خودایمنی متعدد ایفا می‌کنند (۲۵). از این‌رو، سوتو و همکاران (۲۰۱۰) در مطالعه‌ای چندشکلی‌ها در ژن‌های TSLP و OX40L را در ارتباط با رینیت آلرژیک، مطالعه و بیان کردند که چندشکلی‌ها در ژن‌های TSLP و OX40L به‌طور معنی‌داری با AR و فنوتیپ‌های مرتبط ارتباط دارد و نیز نشان دادند که آلل T چندشکلی rs1837253 در ژن TSLP به شدت با فنوتیپ‌های رینیت آلرژیک و علائم بالینی رینیت آلرژیک مرتبط می‌باشد و نیز بیان گردید که چندشکلی‌های ژن‌های TSLP و OX40L به شدت با میزان کلی IgE در کودکان ارتباط دارد (۲۶).

عنوان سلول‌های مؤثر در التهاب آلرژیک مطرح می‌شوند. ناکامورا و همکارانش در سال‌های ۲۰۰۴ - ۲۰۰۳ مطالعه‌ای بر چندشکلی‌های ژن ائوزینوفیل پراکسیداز انجام دادند که نتایج حاکی از تأثیر چندشکلی‌های Arg ۲۰۲ (660G) بر اگزون ۶ و Leu358 بر اگزون ۷ ژن EPO در ایجاد رینیت آلرژیک در جمعیت ژاپنی بود (۱۵). هردلی کووا و همکارانش (۲۰۰۹) ۵ چندشکلی‌های ژن EPO (-1710T/CTCC, 1710T/C, T/C ۲۶۴۹, A/G3۰۹۷) و ۳۹۷۹ (A/G) را بررسی کردند که در نهایت فقط پلی‌مورفیسم A/G3۹۷۹ همراهی معنی‌داری را با بیماری رینیت آلرژیک و سطوح سرمی IgE نشان داد (۱۶).

۴.۳. اینترلوکین‌ها و گیرنده‌های اینترلوکینی

سیتوکین، دسته‌ای از مولکول‌های پروتئینی محلول در آب هستند که از سلول‌های مختلف سیستم ایمنی ترشح می‌شوند و قادر به فعال‌سازی ماکروفاژها هستند و لنفوسیت‌های B را به پلاسماسل مبدل می‌کنند و تولید کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی را القا می‌کنند. مطالعات انجام گرفته مؤید نقش مهم این فاکتور در ایجاد بیماری آلرژیک رینیت بوده است. بوتما و همکاران (۲۰۱۰) در مطالعه‌ای بیان کردند که چندشکلی‌های C-1111T ژن IL13 با انواع رینیت‌ها و فنوتیپ‌های اتوپیک و چندشکلی‌های Arg130Gln و G870A ژن IL13 با آسم و سطح سرمی IgE ارتباط معنی‌داری دارد (۱۷). چن و همکاران (۲۰۱۸) همراهی پلی‌مورفیسم rs20541 ژن IL-13 را با ریسک ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک در جمعیت آسیایی نشان دادند (۱۸). میکائیل و همکاران (۲۰۱۳) طی مطالعه‌ای که در پاکستان انجام دادند در نهایت چندشکلی A-1512C ژن IL-13 را به عنوان فاکتور خطر برای بروز آسم و رینیت آلرژیک پیشنهاد کردند (۱۹). هو و همکاران (۲۰۱۳) همراهی چندشکلی rs7517847 ژن IL-23R را با رینیت آلرژیک نشان دادند (۲۰). همراهی معنی‌دار ژنوتیپ TT چندشکلی rs2243250 و ژنوتیپ GG چندشکلی rs2227284 و عدم‌همراهی چندشکلی rs2070874 بر ژن IL4 توسط میکائیل و همکاران در سال ۲۰۱۳ مطرح شد (۲۱).

۵.۳. MRPL4 / TNF- α

ژن مولکول چسبندگی درون‌سلولی نوع ۱ (ICAM-1) در اپی‌تلیوم تنفسی دارای بیان است و در حساسیت‌های چشمی نیز نقش مهمی دارد. ژن MRPL4 در نزدیکی ICAM-1 و در موقعیت p13.2۱۹ روی کروموزوم واقع می‌

۸.۳. FOXP3

۲۲) (PTPN22) پروتئین مرتبط با لنفوسیت‌های تی سایتوتوکسیک (CTLA-4) با چندین بیماری مرتبط با ایمنی، ارتباط دارند. در مطالعه‌ای که سانگ و همکاران (۲۰۱۶) بین کودکان چینی صورت دادند نشان داده شده است که شیوع ژنوتیپ CC و آلل C چندشکلی rs1310182 ژن PTPN22 در گروه بیماران رینیت آلرژیک نسبت به گروه کنترل، بیشتر است و نیز بیان کردند که ژنوتیپ AA و آلل A چندشکلی rs231725 به طور قابل ملاحظه‌ای در گروه بیمار کاهش می‌یابد (۳۴).

۱۳.۳. Toll-like receptor

اهمیت پروتئین‌های گیرنده Toll در محافظت از میزبان و آغاز واکنش‌های ایمنی ذاتی و انطباقی، گزارش شده است. نیلسون و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که تنوعات ژنتیکی rs179008 در ژن TLR7 و rs2407992 در ژن TLR8 در خطر و میزان ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک در جمعیت دانمارکی، مؤثر است (۳۵).

۱۴.۳. FCRL3

ژن FCRL3 (Fc receptor-like 3 gene) یک ژن تنظیم‌کننده ایمنی جدید است که نقش آن در بیماری‌های خودایمنی، گزارش شده است (۳۶، ۳۷). زنگ و همکاران (۲۰۱۵) چندشکلی‌های rs7528684، rs10489678، rs7522061 را به عنوان یک فاکتور خطر قوی و چندشکلی rs945635 را به عنوان یک فاکتور خطر ضعیف برای بیماری رینیت آلرژیک در جمعیت چینی معرفی کردند و نیز براساس این مطالعه نشان داده شد که هاپلوتایپ SNP‌های با خطر قوی (AGT) به طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران رینیت آلرژیک، فراوانی بالایی نشان می‌دهد (۳۸).

۱۵.۳. Histamine-N-Methyl Transferase/ Diamine Oxidase

هیستامین، از مدياتورهای کلیدی التهاب‌زا می‌باشد که توسط سلول‌های بازوفیل و ماست سل فعال شده، ترشح می‌شوند و باعث بروز علائم بیماری رینیت آلرژیک می‌گردند. هیستامین، از طریق دو مسیر متابولیک اصلی شامل آنزیم‌های هیستامین-N-متیل ترانسفراز (HNMT) و دی‌آمین اکسیداز (DAO) تجزیه می‌شود. نتایج تحقیقات قبلی نشان داد که تغییرات نوکلئوتیدی ژن‌های HNMT و DAO می‌تواند باعث تغییر فعالیت آنزیمی آنها شود؛ بنابراین انواعی از واریانت‌های ژنتیکی که موجب کاهش فعالیت این آنزیم‌ها می‌شوند می‌توانند موجب کاهش

ژن کدکننده پروتئین FOXP3 که با نام اسکرفین هم شناخته می‌شود بر کروموزوم X (Xp11.23) واقع می‌باشد در پاسخ دستگاه ایمنی بدن دخیل می‌باشد. تنوعات ژنتیکی در ژن FOXP3 ممکن است با اختلال عملکرد سلول‌های T همراه باشد (۲۷). هسانیا و همکاران (۲۰۱۱) فراوانی چندشکلی -۳۲۷۹ ژن FOXP3 را بررسی کرده و نشان دادند که هاپلوتایپ‌های شکل گرفته توسط آلل -۳۲۷۹ A به طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران رینیت آلرژیک نسبت به گروه کنترل، بیشتر می‌باشد (۲۸).

۹.۳. لوکوترین‌ها

لوکوترین‌ها (LT) حدواسط‌های لیپیدی فعالی هستند که میانجی‌گری آنها در حرکت شیمیایی و فعال‌سازی سلول‌ها و انقباض عضلات صاف در طی التهاب آلرژیک گزارش شده است (۲۹). گلچین اسکندری و همکاران (۲۰۰۶) فراوانی چندشکلی A-444C ژن لوکوترین C4 سنتتاز را در بیماران رینیت آلرژیک ترکیه بررسی کردند و نتایج به دست آمده نشان دادند که ژنوتیپ AC و آلل C این SNP خطر بروز رینیت آلرژیک را افزایش می‌دهد (۳۰).

۱۰.۳. فاکتور رونویسی GATA3

فاکتور رونویسی GATA3 مهم‌ترین فاکتور مؤثر در افزایش عملکرد Th2 می‌باشد. در مطالعه شیرخانی و همکارانش (۲۰۱۷) همراهی معنی‌داری بین چندشکلی rs1269486 ژن GATA3 مشاهده گردید و نیز فراوانی بالای ژنوتیپ GG و آلل G این SNP در گروه بیمار نسبت به گروه سالم به دست آمد (۳۱). نتایج به دست آمده از مطالعه زنگ و همکاران (۲۰۰۹) نیز فراوانی بالای آلل G چندشکلی rs1269486 و فراوانی پایین آلل A چندشکلی rs2229360 ژن GATA-3 در گروه بیماران را نشان دادند (۳۲).

۱۱.۳. TIM (T cell immunoglobulin and mucin domain)

ژن TIM-1 در موقعیت q31-335 روی کروموزوم واقع شده است و در تمایز سلول‌های T و بیماری‌های آلرژیک، دخیل است. موو و همکاران (۲۰۱۰) بیان کردند که چندشکلی‌های -G>C۴۱۶ و -G>A۱۴۵۴ ژن TIM-1 با استعداد ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک و سطوح IgE و IgA در جمعیت ایرانی، همراه است (۳۳).

۱۲.۳. PTPN22/ CTLA-4

مطالعات نشان دادند که پروتئین تیروزین فسفاتاز

بیماری اغلب با بیماری‌های دیگر مانند آسم همراه است (۴۲). عطسه، احتقان، خارش چشم‌ها و بینی و آب‌ریزش بینی و چشم‌ها، از علائم اصلی این بیماری به شمار می‌روند (۴۳). بنابراین این بیماری می‌تواند بر کیفیت زندگی و فعالیت‌های روزمره فرد بیمار؛ اعم از روابط اجتماعی، کار و مدرسه را تحت تأثیر قرار دهد. شواهد نشان داده که استعداد ژنتیکی و فاکتورهای محیطی، علل اصلی بروز این بیماری هستند (۴۴). نتایج به دست آمده از مطالعات متعدد، حاکی از آن است که چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی در ژن‌های کدکننده متعددی؛ اعم از اینترلوکین‌ها و گیرنده‌هایشان، سیتوکین‌ها و گیرنده‌هایشان، لوکوترین‌ها، اتوزینوفیل پراکسیداز، MRPL4، TNF- α ، هیستامین N-متیل ترانسفراز، دی‌آمین اکسیداز، VDR، PTPN22، CYP2R1، Toll-like receptor، CTLA-4، FCRL3، TSLP، OX40L، FOXP3، فاکتور رونویسی GATA3 و TIM با ایجاد استعداد ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک مرتبط می‌باشند (۴۱-۱۷). ریخته ژنتیکی متفاوت افراد همچنین می‌تواند باعث ایجاد تفاوت در پاسخ افراد به یک داروی خاص گردد. از این رو، واریانت‌های ژنتیکی مختلف و تأثیر آنها در پاسخ به درمان‌های دارویی در بیماری‌های آلرژیک نظیر آسم و رینیت آلرژیک برای اتخاذ مناسب‌ترین درمان براساس ریخته ژنتیکی افراد، اهمیت به‌سزایی دارد. از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به این امر اشاره کرد که در این بررسی صرفاً به جنبه ژنتیکی بیماری رینیت آلرژیک پرداخته شده است با وجود اینکه فاکتورهای محیطی و اپی‌ژنتیکی نیز می‌توانستند در بروز و شدت و ضعف این بیماری نقش داشته باشند. با این حال، شناسایی تغییرات پلی‌مورفیک در ژنوم و مشخص کردن اثرات کارکردی آنها آگاهی ما را درباره نقش این تغییرات در ایجاد بیماری‌های ژنتیکی و از جمله بیماری رینیت آلرژیک بهبود خواهد بخشید و کمک خواهد کرد تا راه‌های جدیدی را برای تشخیص ژنتیکی و اقدامات مؤثر پیش‌گیرانه و مداخله‌گرانه به وجود آوریم.

توانایی این آنزیم‌ها در غیرفعال‌سازی هیستامین شود و به ایجاد و مزمن شدن التهاب آلرژیک کمک کنند. مزا و همکاران (۲۰۱۶) همراهی چندشکلی‌های C314T و C2029G به ترتیب در ژن‌های HNMT و DAO را با شدت بیماری رینیت آلرژیک در گروه کودکان مکزیک بررسی کرده‌اند. نتایج نشان دادند که بیمارانی که آلل‌های جهش یافته هر کدام از SNPها را داشته باشند؛ در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک، افزایش سطح سرمی هیستامین و شدت بیشتر علائم می‌باشند (۳۹).

۱.۶.۳. VDR/ CYP2R1

نتایج تحقیقات پیشین نشان داده است که ویتامین D، ماکروفاژها را فعال می‌کند و تولید سیتوکین‌ها توسط Th2 را کاهش می‌دهد. سیتوکین‌های Th2 که برای شروع و پیشرفت واکنش‌های آلرژیک، ضروری هستند؛ بنابراین تصور می‌شود مسیر متابولیکی ویتامین D در ایجاد بیماری‌های آلرژیک، دخیل باشد (۴۰). CYP2R1 کدکننده آنزیم هیدروکسیلاز (vitamin D 25-hydroxylase) می‌باشد که در جذب ویتامین D مؤثر است. تینا و همکاران (۲۰۱۵) همراهی چندشکلی‌های موجود در ژن‌های گیرنده ویتامین D (vitamin D receptor) و D سیتوکروم P450 2R1 (cytochrome P450 2R1= Vitamin D 25-hydroxylase) با رینیت آلرژیک مداوم ایجادشونده توسط مایت (PER) را در جمعیت چینی بررسی کردند. این مطالعه بیان کرد که ژنوتیپ AA چندشکلی rs2060793 ژن CYP2R1 خطر ابتلا به PER را در زیرگروه زیر ۱۶ سال افزایش می‌دهد. هر دو ژنوتیپ‌های AG/GG و AG و rs731236 ژن VDR خطر بروز PER را کاهش می‌دهند (۴۱).

۴. بحث و نتیجه‌گیری

رینیت آلرژیک، یک بیماری با شیوع بالا می‌باشد که در پی برخورد با آلرژن و به‌واسطه واکنش‌های Ige ایجاد می‌گردد. این

References

- [1]. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Canonica GW, Melén E, Palomares O, Scadding GK, Togias A, Toppila-Salmi S. Allergic rhinitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 ; 3;6(1):1-7.
- [2]. Zheng R, Wu X, Huang X, Chen Y, Yang Q, Li Y, et al. Gene expression pattern of Treg and TCR V γ subfamily T cells before and after specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Journal of translational medicine*. 2014;12(1):24.
- [3]. Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update (ARIA 2008) The Perspective From Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):327-34.
- [4]. Cingi C, Gevaert P, Mösges R, Rondon C, Hox V, Rudenko M, Muluk NB, Scadding G, Manole F, Hupin C, Fokkens WJ. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European academy of allergy and clinical immunology task force report. *Clinical and Translational Allergy*. 2017 1;7(1):17.
- [5]. Marques CR, Costa RS, de Oliveira Costa GN, da Silva TM, Teixeira TO, de Andrade EMM, et al. Genetic and epigenetic studies of FOXP3 in asthma and allergy. *Asthma research and practice*. 2015;1(1):10.
- [6]. Rabin R, Vieths S. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis_Regulation and Standardization of AIT extracts. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. 2015:219-21.

- [7]. Akdis CA, Hellings PW, Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015.
- [8]. Yang D, Yuan Y, Zhang S, Zhao K, Li F, Ren H, et al. Association between IL-13 Gene rs20541 Polymorphism and Glioma Susceptibility: A Meta-Analysis. *Oncology research and treatment*. 2018;41(1-2):14-21.
- [9]. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(1):15-24.
- [10]. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pacific Allergy*. 2018;8(1).
- [11]. Meng Y, Wang C, Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*. 2019;74(12):2320-8.
- [12]. Kim JJ, Lee JH, Jang CH, Kim YS, Chae SC, Chung HT, et al. Chemokine RANTES promoter polymorphisms in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2004;114(4):666-9.
- [13]. Nakamura H, Higashikawa F, Nobukuni Y, Miyagawa K, Endo T, Imai T, et al. Genotypes and haplotypes of CCR2 and CCR3 genes in Japanese cedar pollinosis. *International archives of allergy and immunology*. 2007;142(4):329-34.
- [14]. Nakamura H, Miyagawa K, Ogino K, Endo T, Imai T, Ozasa K, et al. High contribution contrast between the genes of eosinophil peroxidase and IL-4 receptor α -chain in Japanese cedar pollinosis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(6):1127-31.
- [15]. Hrdlickova B, Izakovicova-Holla L. Association of single nucleotide polymorphisms in the eosinophil peroxidase gene with allergic rhinitis in the Czech population. *International archives of allergy and immunology*. 2009;150(2):184-91.
- [16]. Bottema RW, Nolte IM, Howard TD, Koppelman GH, Dubois AE, De Meer G, et al. Interleukin 13 and interleukin 4 receptor- α polymorphisms in rhinitis and asthma. *International archives of allergy and immunology*. 2010;153(3):259-67.
- [17]. Chen M-L, Zhao H, Huang Q-P, Xie Z-F. Single nucleotide polymorphisms of IL-13 and CD14 genes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275:1491-500.
- [18]. Shazia M, Kanza M, Mehwish I, Irum S, Farida A, Asifa A. IL-13 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and rhinitis in Pakistani patients. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2013:391-6.
- [19]. Hu D, Hu G, Zhu J, Shen Y, Kang H, Hong S. Association between polymorphisms of the IL-23R gene and allergic rhinitis in a Chinese Han population. *PloS One*. 2013;8(5):e63858.
- [20]. Micheal S, Minhas K, Ishaque M, Ahmed F, Ahmed A. IL4 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and allergic rhinitis in Pakistani patients. 2013.
- [21]. Wei X, Zhang Y, Fu Z, Zhang L. The association between polymorphisms in the MRPL4 and TNF- α genes and susceptibility to allergic rhinitis. *PloS one*. 2013;8(3):e57981.
- [22]. Shen Y, Liu Y, Wang XQ, Ke X, Kang HY, Hong SL. Association between TNFSF4 and BLK gene polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis. *Molecular medicine reports*. 2017;16(3):3224-32.
- [23]. Wang YH, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin, OX40 - ligand, and interleukin - 25 in allergic responses. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(6):798-806.
- [24]. Croft M, So T, Duan W, Soroosh P. The significance of OX40 and OX40L to T - cell biology and immune disease. *Immunological reviews*. 2009;229(1):173-91.
- [25]. Soto-Quiros M, Avila L, Hunninghake G, Weiss S, Celedon J. Polymorphisms in TSLP and TSLP-related Genes Are Associated with Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):AB235.
- [26]. Hassannia H, Abediankenari S, Ghaffari J. FOXP3 and TGF- β gene polymorphisms in allergic rhinitis. *Iranian Journal of Immunology*. 2011;8(4):218-25.
- [27]. Duroudier N, Tulah A, Sayers I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy. *Allergy*. 2009;64(6):823-39.
- [28]. Gülçin Eskandari H, Ünal M, Görüroğlu Öztürk Ö, Vayisoğlu Y, Muşlu N. Leukotriene C4 synthase A-444C gene polymorphism in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2006;134(6):997-1000.
- [29]. Shirvani A, Mansouri A, Abbaszadegan MR, Faridhosseini R, Azad FJ, Gholamin M. GATA3 Gene Polymorphisms Associated with Allergic Rhinitis in an Iranian Population. *Reports of biochemistry & molecular biology*. 2017;5(2):97.
- [30]. Zhang L, Zhang L, Wang X, Han D, Duan H, Zhao Y. Association of single nucleotide polymorphisms in GATA-with allergic rhinitis. *Acta oto-laryngologica*. 2009;129(2):190-4.
- [31]. 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.
- [32]. Song SH, Wang XQ, Shen Y, Hong SL, Ke X. Association between PTPN22/CTLA-4 gene polymorphism and allergic rhinitis with asthma in children. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016;15(5):413-9.
- [33]. Nilsson D, Andiappan AK, Halldén C, De Yun W, Säll T, Tim CF, et al. Toll-like receptor gene polymorphisms are associated with allergic rhinitis: a case control study. *BMC medical genetics*. 2012;13(1):66.
- [34]. Kouhkan A, Pourpak Z, Moin M, Dorosty AR, Alizadeh RS, Teimorian S, et al. A study of malnutrition in Iranian patients with primary antibody deficiency. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2004:189-96.
- [35]. Safaralizadeh R, Minuchehr Z, Soheili Z, Moin M, Pourpak Z, Kardar G, et al., editors. Phylogenetic analyses of human alpha subunit of Fc ϵ s1onRI with other species. ALLERGY; 2009: WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148.
- [36]. Gu Z, Hong S-L, Ke X, Shen Y, Wang X-Q, Hu D, et al. FCRL3 gene polymorphisms confer autoimmunity risk for allergic rhinitis in a Chinese Han population. *PloS one*. 2015;10(1):e0116419.
- [37]. Meza-Velázquez R, López-Márquez F, Espinosa-Padilla S, Rivera-Guillen M, Gutiérrez-Díaz N, Pérez-Armendáriz L, et al. Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children. *Allergologia et immunopathologia*. 2016;44(5):433-8.
- [38]. Zhang L, Zhang S, He C, Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunological Investigations*. 2020 :17;49(1-2):166-77.
- [39]. Tian H-Q, Chen X-Y, Lu Y, Lu W-M, Wang M-L, Zhao H-L, et al. Association of VDR and CYP2R1 polymorphisms with mite-sensitized persistent allergic rhinitis in a Chinese population. *PloS one*. 2015;10(7):e0133162.
- [40]. Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*. 2019; 1;12(10):100069.
- [41]. Kakaje A, Alhalabi MM, Alyousbashi A, Hamid A, Hosam Aldeen O. Allergic Rhinitis and Its Epidemiological Distribution in Syria: A High Prevalence and Additional Risks in War Time. *BioMed Research International*. 2020 : 27;2020.
- [42]. Li Y, Rui X, Ma B, Jiang F, Chen J. Early-life environmental factors, IFN- γ methylation patterns, and childhood allergic rhinitis. *International archives of allergy and immunology*. 2019;178(4):323-32.

An overview of genetic findings in the allergic rhinitis disease

Nazila Valatabar¹, Reza Safaralizadeh^{2*}, Mohammad Ali Hosseinpour-Feizi³

1. MSc. of Genetics, Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
2. Associate Professor of molecular Genetics, Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
3. Professor of Biology, Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Abstract

Introduction: Allergic rhinitis is a more prevalent health disorder in all regions of the world. In recent years, the study on Allergic rhinitis because of its higher prevalence and its effect on development of asthma have been more attended. In this article specifically reviews Single-nucleotide polymorphism studies in allergic rhinitis disease.

Materials and Methods: In this study, the results of previous research conducted between 2005 and 2020 in the field of genetic susceptibility to allergic rhinitis have been used. Articles were collected by searching keywords Allergic rhinitis, genetic polymorphisms, single nucleotide polymorphism in the databases Scopus, Google Scholar, PubMed, Science Direct.

Results: In these studies, the candidate genes and the variants of single nucleotide polymorphism associated with allergic rhinitis have been investigated. The data collected in this study are the result of studies conducted in different parts of the world. The population of studies in these articles were allergic rhinitis patients.

Conclusion: Results showed association of several SNPs of various genes in allergic rhinitis that some of them may be useful incomprehension of AR pathophysiology finding new procedures for allergic rhinitis immunotherapy.

Received: 2019/06/24

Accepted: 2019/07/03

Keywords: Allergic rhinitis, genetic polymorphisms, single nucleotide polymorphism.