View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by shahrekord university of medical scinces

مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره ۱۶، شماره ۵/ آذر و دی ۱۳۹۳/ ۸۳-۷۶

مقاله پژوهشی

معرفی ژنوتیپی از پروموتر ژن اینترلوکین ۱۸ به عنوان عامل خطر برای بیماری رینیت آلرژیک در استان چهار محال و بختیاری

شهین رمازی[۱]، مجید متولی باشی[۲]، مرتضی هاشم زاده چالشتری[۳]، حمیدرضا خضرایی[۴*]

[۱]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ [۲]گروه زیست شناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران؛ [۳]گروه ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ [۴]گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۳ تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۳

چکیده:

زمینه و هدف: **اینترلوکین ۱۸ عضوی از خانواده ی اینترلوکین یک می باشد که در اصل به عنوان فاکتور القا کننده ی اینترفرون گاما شناخته شده؛ ولی در تعادل واکنش های ایمنی مربوط به سلول های کمکی ۱ و ۲ (Th1/Th2) نیز موثر است. همچنین اینترلوکین ۱۸ با افزایش بیان ایمنوگلوبین E سبب افزایش بروز بیماری رینیت آلرژیک می گردد. این مطالعه با هدف بررسی چگونگی ارتباط پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۸ (G/C ۱۳۳-) با بیماری رینیت آلرژیک در استان چهارمحال و بختیاری انجام شد.**

روش بررسی: **در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، DNA ژنومی نمونه های خون ۲۹۳ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک و ۲۱۸ فرد سالم به روش استاندارد فنل کلروفرم استخراج گردید. پلی مورفیسم G/C ۱۳۳- ژن اینترلوکین ۱۸، به روش RCR–RFLP در دو گروه بررسی و مقایسه شد.**

یافته ها: **فراوانی ژنوتیپ GC از پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۸ (۱۳۳-) به صورت معنی داری در بیماران با رینیت آلرژیک نسبت به نمونه های کنترل بیشتر بود (P<۰/۰۵). با مقایسه فراوانی ژنوتیپ های حامل آلل G با ژنوتیپ های فاقد آلل G (CC) در دو گروه، میزان نسبت افزاینده (OR) برابر با ۳/۶۹ محاسبه گردید.**

نتیجه گیری: **این مطالعه پیشنهاد می کند که پلی مورفیسم G/C ۱۳۳- ژن اینترلوکین ۱۸ ممکن است به عنوان یک ریسک فاکتور در بیماری زایی رینیت آلرژیک نقش داشته باشد.**

واژه های کلیدی: **رینیت آلرژیک، اینترلوکین ۱۸، پلی مورفیسم،RCR–RFLP.**

مقدمه:

رینیت آلرژیک به عنوان شایع ترین بیماری آلرژیک می باشد که در مطالعات انجام گرفته در ایران در مناطق مختلف از جمله بابل، بیرجند ،کرج و زنجان شیوع آن بین ۱۰ تا ۱۵ در صد بر آورد شده است (۱). این بیماری در هر سنی دیده می‌شود؛ اگر چه در سن بالای ۶۵ سال نادر است (۲). در این بیماری مخاطات دستگاه تنفسی فوقانی، به خصوص مخاط بینی، به دنبال مواجهه با عوامل محرک و آلرژن های محیطی، دچار التهابی از نوع آلرژیک می گردد (۳)؛ بدین معنی که سلول‌های متنوع التهابی، به خصوص ائوزینوفیل ها در لایه زیر مخاطی تجمع می‌یابند. این سلول‌ها با آزادسازی واسطه‌های گوناگون شیمیایی، سبب پر خونی مخاط شده؛ در نتیجه علایمی هم چون آب ریزش بینی، عطسه های پیاپی، سوزش و خارش، گرفتگی بینی، سردرد، اختلال بویایی و چشایی برای فرد مبتلا ایجاد می گردد (۳،۴) و در صورت عدم درمان مناسب در بسیاری از موارد، منجر به بیماری های دیگری نظیر میگرن، سینوزیت مزمن، اوتیت مزمن و کاهش شنوایی، پولیپ و به خصوص آسم

***نویسنده مسئول:** شهرکرد- دانشگاه علوم پزشکی- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی- تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۴۶۶۹۲، E-mail: a1hamid@yahoo.com

می‌گردد (۵). رینیت آلرژیک به دنبال در معرض قرار گرفتن با یک آلرژن، با یک واکنش وابسته به ایمنوگلوبین E (IgE) همراه می باشد (۹-۶). تاکنون ژن های زیادی در رابطه با این بیماری شناخته شده‌اند؛ مانند پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های کد کننده اینترلوکین و گیرنده‌های آن که در ارتباط با رینیت آلرژیک می باشند (۱۰).

اینترلوکین ۱۸ (IL-18) عضوی از گروه اینترلوکین‌ها می‌باشد که توسط ماکروفاژها و مونوست ها تولید می‌شود (۱۱) و ژن آن بر روی کروموزوم 11q22 واقع شده‌است (۱۲). IL-18 نه تنها در القاء سایتوکاین‌های Th1 مثل اینترفرون گاما (INFγ) نقش دارد بلکه در تحریک تولید سایتوکاین‌های مربوط به سلول‌های Th2 از جمله IL-10، IL-13 و IL-4 موثر است (۱۳،۱۴). مطالعات نشان داده اند که آلل G در محل ۱۳۳- در ژن IL-18 با سطح بالای IgE در ارتباط است (۱۵). همچنین ارتباط پلی مرفیسم های تک نوکلئوتیدی (Single-nucleotide polymorphism=SNP) همچون C/T ۱۲۷ و T/G ۱۱۳ در اولین اگزون از ژن IL-18 و پلی‌مورفیسم G/C ۱۳۷- در ناحیه تنظیمی GATA3 در پروموتور ۱ ژنIL-18 به طور مشخص با سطوح بالای IgEمشخص گردیده است (۱۶).

از آنجایی که با بررسی SNP های ژن های مرتبط با بیماری رینیت آلرژیک و تعیین ارتباط آن ها با این بیماری می توان ریسک فاکتورهای بیماری را شناسایی نمود و سپس با استفاده از سایر بررسی های ژنتیک جمعیت، درصد نوزادان نسل بعد را که در معرض ابتلا به این بیماری هستند تخمین زد؛ لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم G/C ۱۳۳- مربوط به ژن IL-18 با بیماری رینیت آلرژیک در استان چهارمحال و بختیاری انجام شده است.

روش بررسی:

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی پس از تکمیل پرسش نامه و ارزیابی های بالینی، نمونه های خونی تعداد ۲۹۳ بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک مراجعه کننده به بیمارستان هاجر شهرکرد که بیماری آن ها توسط پزشک متخصص گوش و حلق و بینی تشخیص داده شده بود و ۲۱۸ فرد سالم به عنوان گروه کنترل از استان چهارمحال و بختیاری (از مهر ماه تا اسفند ماه سال ۱۳۹۰) جمع آوری گردید (در حین جمع آوری نمونه به این نکته توجه شد که فقط افراد ساکن این استان در نمونه گیری شرکت داده شوند؛ بنابراین با توجه به تعداد زیاد افراد بیمار و کنترل می توان جامعه آماری مورد بررسی را به کل استان تعمیم داد). گروه کنترل فاقد هرگونه علائم و سابقه خانوادگی آلرژی بودند و به نحوی انتخاب شدند که توزیع سن آن ها با افراد بیماران مطابقت داشته باشد.

برای انجام ارزیابی، پس از اخذ رضایت نامه از کلیه افراد سالم و بیمار، از هر فرد به میزان ۵ میلی لیتر خون در لوله های حاوی EDTA نیم مولار گرفته و سپس تا زمان استخراج در دمای۲۰- نگهداری شد. DNA به روش معمول فنل– کلروفرم استخراج گردید و نمونه ها از نظر وجود پلی مورفیسم G/C ۱۳۳- با روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفتند. برای تکثیر قطعه مورد نظر از آغازگر 5'- GTA TTC ATA AGC TGA AAC TCC CGG-3' به عنوان آغازگر پیشرو و از آغازگر 5'- TGT TCT ATG GCA TTA GCC TTA C-3' به عنوان آغازگر معکوس استفاده شد (۱۸).

واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرو لیتر تنظیم شد. هر میکرو تیوپ شامل ۰/۵ میکرولیتر از هر یک از پرایمرها (۱۰ PM)، ۲/۵ میکرو لیتر دی کلرید منیزیم (۵۰ mM)، ۱ میکرولیتر DNA (۱۰۰ ng)، ۲/۵ میکرولیتر بافر PCR، ۰/۱ میکرولیتر از آنزیم Taq پلیمراز (۵ unit/µl) و ۱ میکرولیتر dNTP (۱۰mM) بود که با آب مقطر به حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر رسیده بود. شرایط دمایی دستگاه ترمو سایکلر پس از بهینه سازی به قرار ذیل بود:

مرحله واسرشت اولیه (Pre denaturation) ۹۶°C به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل شامل ۹۴ °C جهت

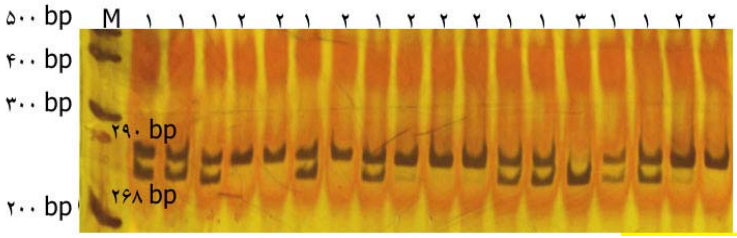
واسرشت به مدت ۳۰ ثانیه و ۵۳°C جهت اتصال پرایمر ها به DNA هدف به مدت ۳۰ ثانیه، ۷۲°C جهت گسترش رشته‌های مکمل به مدت ۳۰ ثانیه و سر انجام گسترش نهایی در ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه.

به منظور انجام PCR-RFLP، ۵ میکرولیتر از محصول PCR تحت تأثیر ۱۰ واحد (۱ µl) از آنزیم SmaI (Fermentase-Canada) به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۰ درجه مورد هضم قرار گرفت. برای این منظور مقدار ۴ میکرولیتر از محصول PCR هضم شده، بر روی ژل پلی آکریل آمید ۸ درصد با ولتاژ ۲۰۰ به مدت ۱ ساعت الکتروفورز شد و سپس با نیترات نقره رنگ آمیزی گردید. در نهایت توزیع ژنوتیپ ها در دو گروه کنترل و بیمار با استفاده از آزمون آماری کای اسکوئر در نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مقایسه گردید.

یافته ها:

محصولات PCR پس از RFLP بر روی ژل پلی اکریل آمید الکتروفورز شده و با نیترات نقره رنگ آمیزی شدند. در صورت تغییر نوکلئوتید C به G جایگاه شناسایی برای آنزیم SmaI پدیدار شد و توالی مورد نظر برش خورده و دو باند به طول ۲۶۸ و ۲۲ جفت نوکلئوتید (bp) روی ژل پلی آکریل آمید مشاهده گردید. لازم به ذکر است که قطعه ۲۲ جفت بازی به علت اندازه کوچک از ژل خاج شده است.

تشکیل سه باند در نواحی ۲۲، ۲۶۸ و ۲۹۰ جفت بازی بر روی ژل نشان دهنده ی ژنوتیپ GC بود. در افراد هموزیگوت GG، باند های ۲۶۸ و ۲۲ جفت بازی دیده شد. در صورتی که در افراد هموزیگوت CC فقط باند ۲۹۰ جفت بازی مشاهده گردید (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: محصولات PCR RFLP پلی مورفیسم G/C ۱۳۳- ژن اینترلوکین ۱۸بر روی ژل پلی آکریل آمید ۸ درصد

M: مارکر، ۱: ژنوتیپ GC؛ ۲: ژنوتیپ CC؛ ۳: ژنوتیپ GG؛ قطعه ۲۲ bp به علت اندازه کوچک از ژل خارج شده است.

از ۲۹۳ نمونه بیمار بررسی شده، اکثریت افراد دارای ژنوتیپ GC بودند؛ در حالی که در گروه کنترل بیشترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ CC بود. آزمون کای اسکوئر تفاوت آماری معنی داری از نظر توزیع ژنوتیپ GC بین نمونه های کنترل و بیمار نشان داد (P<۰/۰۰۱؛ جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳- ژن اینترلوکین ۱۸ در دو گروه بیمار (دارای رینیت آلرژیک) و کنترل (سالم) تحت مطالعه

ژنوتیپ ها	بیمار		کنترل		سطح معنی داری	OR*(CI٪۹۵)	CI
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)			
CC	۶۸	۲۳/۲۰	۱۱۵	۵۲/۷۵	<۰/۰۰۱	۳/۶۹	۲/۰۱-۶/۷۹
CG	۲۰۷	۷۰/۷۰	۹۱	۴۱/۷۵	<۰/۰۰۱		
GG	۱۸	۶/۱۰	۱۲	۵/۵۰	>۰/۰۵		
الل G	–	۴۱/۴۵	–	۲۶/۳۷	۰/۰۲	–	–
الل C	–	۵۸/۵۵	–	۷۳/۶۳	۰/۰۲		

*CI: فاصله اطمینان؛ OR: نسبت شانس؛ *در محاسبات آماری مربوط به این پلی‌مورفیسم، ژنوتیپ CC به عنوان مرجع در نظر گرفته شده است.*

برای مقایسه گروهای جنسی از لحاظ ژنوتیپ های پلی مورفیسم G/C ۱۳۳- ژن IL-18، دو گروه زن و مرد بیمار جداگانه با گروه کنترل مقایسه شدند؛ که توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم در مقایسه گروه مردان بیمار با گروه مردان سالم، تفاوت آماری معنی داری را نشان داد. همچنین در مقایسه گروه زنان بیمار با گروه زنان سالم، نیز تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (P<۰/۰۵). از لحاظ توزیع ژنوتیپ های بین دو جنس اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵؛ جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم C/G ۱۳۳- ژن اینترلوکین ۱۸ در دو گروه بیمار (دارای رینیت آلرژیک) و کنترل (سالم) به تفکیک جنسیت

ژنوتیپ ها	زنان بیمار		زنان کنترل		مردان بیمار		مردان کنترل	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)
CC	٤٤	٢٥	٨٠	٥٢	٢٤	٢٠	٣٥	٥٥
CG	١١٨	٦٩	٦٦	٤٢	٨٩	٧٣	٢٥	٤٠
GG	١٠	٦	٩	٦	٨	٧	٣	٥
الل **C**	–	٥٩	–	٧٣	–	٥٧	–	٧٥
الل **G**	–	٤١	–	٢٧	–	٤٣	–	٢٥

بحث:

در این مطالعه که به بررسی پلی‌مورفیسم G/C ۱۳۳- ژن IL-18 و تعیین ارتباط آن با بیماری رینیت آلرژیک پرداخته شد، نتایج مطالعه نشان دهنده‌ی اختلاف معنی داری در توزیع ژنوتیپ GC در افراد بیمار در مقایسه با افراد کنترل بود. همچنین مقدار OR برابر ۳/۶۹ به دست آمد که نشان می دهد استعداد ابتلا به بیماری در افراد حامل آلل G حدود ۳/۶۹ برابر بیشتر از افراد فاقد آلل G می باشد؛ که می تواند به عنوان یک عامل تأثیر گذار در بروز رینیت آلرژیک در نظر گرفته شود. از طرفی دیگر فراوانی ژنوتیپ CC در افراد کنترل به میزان قابل توجهی بیشتر از فراوانی این ژنوتیپ در افراد بیمار بود؛ بنابراین آلل C می تواند نقش محافظتی در بروز رینیت آلرژیک ایفا کند.

در این مطالعه همچنین مقایسه حالات مختلف ژنوتیپی پلی‌مورفیسم G/C ۱۳۳- ژن IL-18 در زنان بیمار در مقایسه با مردان بیمار مبتلا به رینیت آلرژیک نشان داد که توزیع ژنوتیپی این پلی‌مورفیسم در گروه مردان و زنان بیمار، تفاوت زیادی ندارد؛ که این موضوع نشان دهنده‌ی نزدیک بودن توزیع ژنوتیپی در مردان و زنان مبتلا به رینیت آلرژیک می‌باشد.

IL-18 به عنوان فاکتور القاء کننده‌ی INFγ می تواند در حضور IL-12 باعث القاء واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول‌های Th1 شود. در صورتی که در غیاب IL-12 باعث القاء واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول‌های Th2 می‌گردد (۲،۵،۶،۱۱). مطالعات صورت گرفته نشان داده اند که بازوفیل ها و ماست سل ها در واکنش به IL-3 و IL-18 مقدار زیادی IL-4 و IL-13 تولید می‌کنند (۱۴،۱۵)؛ که مهمترین القاء کننده‌ی تولید IgE می‌باشند (۱۹-۱۷). همچنین در تحریک تولید هیستامین از بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها نیز موثر هستند که مهمترین عامل در ایجاد واکنش های آلرژیک می باشند (۱۶،۲۰). نتایج قبلی نیز نشان دهنده ی افزایش غلظت IL-18 در بیماری های آتوپیک از جمله رینیت الرژیک و آسم می‌باشند (۲۳-۲۱). بنابراین SNP های مربوط به IL-18 نیز می توانند در بروز فنوتیپ وابسته به سلول‌های Th2 در افراد دارای آتوپی نقش داشته باشند.

در همین راستا مطالعات نشان داده اند که آلل G در محل ۱۳۳- ژن IL-18 با سطح بالای IgE در ارتباط است (۱۲،۲۴،۲۵).

پلی مورفیسم C/G ۱۳۳- در محل باند شدن سایت نوروفیبروماتوز نوع ۱ (Neurofibromatosis type I=NF-1) واقع شده است. NF-1 در نسخه برداری پروتئین‌های تنظیمی ایمنی مانند گیرنده فاکتور نکروز کننده تومور (Tumor necrosis factor=TNF) و فاکتور رشد β یا IL-1β نقش دارد (۲۸-۲۶). اتصال TNF به گیرنده ی TNF در نهایت منجر به فعال سازی دو فاکتور رونویسی اصلی یعنی NF-kB و پروتئین فعال کننده ۱ (Activator protein 1=AP-1) می شود که این دو فاکتور مهمترین فاکتورهای رونویسی هستند که در این مسیر فعال شده و در القاء بیان ژن هایی که در واکنش های التهابی مزمن و واکنش های آلرژیک نقش دارند، مؤثر می‌باشند. TNF و گیرنده آن، همچنین در فعال سازی مسیر MAPK نقش دارند که این مسیر نیز در ایجاد واکنش های آلرژیک مؤثر است (۲۹،۳۰). در مطالعه ای در سال ۲۰۰۳ که با هدف بررسی ناهنجاری های ژنتیکی در نواحی تنظیمی ژن IL18 انجام شد، مشخص گردید که پلی مورفیسم G/C ۱۳۳- ژن IL-18 در ناحیه پروموتور ۲ به طور مشخص با سطوح بالای IgE سرم و حساسیت اختصاصی به آلرژن های رایج در ارتباط می‌باشد (۱۰) که با نتایج مطالعه حاضر همسو می باشد. اما در مطالعه دیگری که با هدف یافتن ارتباط سه پلی مورفیسم مختلف (G/C ۱۳۷-، C/A ۶۰۷-، G/C ۱۳۳-) ژن IL-18 با بیماری رینیت آلرژیک انجام شد، ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم G/C ۱۳۳- و بیماری رینیت آلرژیک مشاهده نگردید (۱۲)؛ که این یافته با نتایج مطالعه حاضر در تضاد می باشد. علت این اختلاف در نتایج می‌تواند ناشی از تنوع نژادی جمعیت های مختلف، اثر فاکتورهای محیطی و تأثیر کم یک ژن در ایجاد بیماری یا واکنش های متقابل ژن های مختلف در بروز بیماری باشد. بنابرین لازم است مطالعات بیشتری جهت شناسایی ژن های کلیدی و بررسی اثر متقابل این ژن‌ها و پلی مورفیسم های آن ها صورت گیرد.

نتیجه گیری:

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر پیشنهاد می کند که آلل G و ژنوتیپ GC از پلی‌مورفیسم G/C ۱۳۳- ژن IL-18 ممکن است در افزایش بروز بیماری رینیت آلرژیک درجمعیت استان چهار محال و بختیاری نقش داشته باشد. به علاوه افراد دارای ژنوتیپ CC استعداد کمتری در ابتلا به بیماری رینیت آلرژیک دارند؛ هر چند که لازم است بررسی های بیشتری در این زمینه روی پلی مورفیسم های مربوط به پروموتر IL-18 در سایر جمعیت ها صورت گیرد.

تشکر و قدردانی:

از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و همچنین معاونت محترم تحقیقات و فناوری این دانشگاه که هزینه طرح را تأمین کردند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

منابع:

1. Mohammadzadeh I, Ghafari J, Barari Savadkoohi R, Tamaddoni A, Esmaeili Dook MR, Alizadeh Navaei R. The prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in north of Iran: The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Iran J Ped. 2008; 18(2): 117-12.

2. Bush RK. Etiopathogenesis and management of perennial allergic rhinitis: a state of the art review. Treat Respir Med. 2004; 3(1): 45-57.

3. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. Asia Pacific Allergy. 2011; 1(3): 157-67.
4. Kemp AS. Allergic rhinitis. Paediatr Respir Rev. 2009; 10(2): 63-8.
5. Esch R, Bush RK. Aerobiology of outdoor allergens. Middleton's allergy: principles and practice 6th ed Philadelphia: Mosby; 2003. pp 529-55.
6. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. Allergy Asthma Immunol Res. 2011; 3(3): 148-56.
7. Mullol J, Valero A, Alobid I. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update The Perspective from Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008; 18(5): 327-34.
8. Walter CG, Enrico C, Elisa O, Erminia R. A Review of Allergic Rhinitis. Eur Respir Dis. 2011; 7(1): 67-72.
9. Broide DH. Allergic rhinitis: Pathophysiology. Allergy and Asthma Proc. 2010; 31(5): 370-4.
10. Kuo CT, Leiden JM. Transcriptional regulation of T lymphocyte development and function. Annu Rev Immuno. 1999; 17(1): 149-87.
11. 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(1): 115-38.
12. Sebelova S, Holla L, Stejskalova A. Interleukin-18 and its three gene polymorphisms relating to allergic rhinitis. J Hum Genet. 2007; 52(2): 152-8.
13. Kurz T, Strauch K, Heinzmann A, Braun S, Jung M, Rüschendorf F, et al. A European study on the genetics of mite sensitization. J Allergy Clin Immunol. 2000; 106(5): 925-32.
14. Nakanishi K, Yoshimoto T ,Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both th1 and th2 responses. Annu Rev Immunol. 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 allergene and allergic rhinitis. Allergy Clin Immunol. 2003; 111(1): 117-122.
16. Lee HM, Park SA, Chung SW, Woo JS, Chae SW, Lee SH, et al. Interleukin-18/-607 gene polymorphism in allergic rhinitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006; 70(6): 1085-8.
17. Yoshimoto T, Okamura H, Tagawa YI, Iwakura Y, Nakanishi K. Interleukin18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon- production from activated B cells. Proc Natl Acad Sci. 1997; 94(8): 3948-53.
18. Novak N, Kruse S, Potreck J, Maintz L, Jenneck C, Weidinger S, et al. Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema. Food Allergy Dematol Dis Anaphil. 2005; 115(4): 828-33.
19. Kay AB. Allergy and allergic diseases. N Engl J Med. 2001; 344(1): 30-37.
20. Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, Nakanishi K. Pathophysiological roles of interleukin-18 for inflammatory liver diseases. Immunol Rev. 2000; 174(1): 192–209.
21. 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. Proc Natl Acad Sci. 1999; 96(24): 13962-6.
22. 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. Biochem Biophys Res Commun. 2006; 342(4): 1413-16.
23. Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFNgamma,IL-4, IL-10 and IL13) in patients with allergic asthma. Clin Exp Immunol. 2001; 125(1): 177-83.
24. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-production by T cells. Nature. 1995; 378(6552): 88-91.

25. Okamura H, Kashiwamura S, Tsutsui H,Yoshimoto T, Nakanishi K. Regulation of interferon- production by IL-12 and IL-18. Curr Opin Immunol. 1998; 10(3): 259-64.
26. Verhaeghe B, Gevaert P, Holtappels G, Lukat KF, Lange B, Van Cauwenberge P, et al. Up-regulation of IL-18 in allergic rhinitis. Allergy. 2002; 57(9): 825-30.
27. El-Mezzein RE, Matsumoto T, Nomiyama H, Miike T. Increased secretion of IL-18 in vitro by peripheral blood mononuclear cells of patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. Clin Exp Immunol. 2001; 126(2): 193-8.
28. Hurle B, Segade F, Rodriguez R, Ramos S, Lazo PS. The mouse tumor necrosis factor receptor 2 gene: genomic structure and characterization of the two transcripts. Genomics. 1998; 52(1): 79-89.
29. Ray A, Cohn L. Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. J Clin Investig. 1999; 104(8): 985-94.
30. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. Trends Cell Biol. 2001; 11(9): 372-7.

Journal of Shahrekord University of Medical Sciences
(J Shahrekord Univ Med Sci) 2014 Dec, Jan; 16(5): 76-83.

Original article

Introduction of Interleukin-18 genotype as a risk factor for allergic rhinitis in Chaharmahal va Bakhtiari province

Ramazi SH[1], Motovalibashi M[2], Hashemzade Chaloshtari M[3], Khazraei HR[4*]
[1]Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran; [2]Biology Dept., University of Isfahan, Isfahan, I.R. Iran; [3]Human genetics Dept., Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran; [4]Otolaryngology Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran
Received: 25/Sep/2013 Accepted: 25/Sep/2014

Background and aims: The Interleukin-18 (IL-18) is a member of the IL-1 family. It was originally described as IFN-γ –inducing factor (IGIF), and is known to influence the balance of Th1/Th2 immune response and can induce the allergic rhinitis (AR) expression .The aim of this study was to investigate whether the IL-18 promoter polymorphism (-133 G/C) is associated with AR in Chaharmahal va Bakhtiari province.
Methods: In this descriptive analytical study, genomic DNA was obtained from the blood samples of 293 AR patients and 218 healthy control volunteers extracted by standard phenol chloroform method. The IL-18 polymorphism was analyzed by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis.
Results: The frequency of the GC genotype of the IL-18 gene polymorphism (-133) was greater in allergic rhinitis patients than in control group ($P<0.05$). The rate of increaser distribution was calculated 3.69 by comparing the frequency of the G allele genotype to the genotype a carrier no allele G (CC) in both groups.
Conclusion: This study suggests that IL-18 promoter polymorphism (-133 G/C) may be participated as a risk factor in the pathogenesis of AR.

***Keywords*: Allergic rhinitis, Interleukin-18, Polymorphism, RCR–RFLP.**

Cite this article as: Ramazi SH, Motovalibashi M, Hashemzade-Chaloshtari M, Khazraei HR. Introduction of Interleukin-18 genotype as a risk factor for allergic rhinitis in Chaharmahal va Bakhtiari province. J Shahrekord Univ Med Sci. 2014; 16(5): 76-83.

[*]**Corresponding author:**
Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, I.R. Iran, Tel: 00983813346692, E-mail: a1hamid@yahoo.com