

Association between T Cell Immunoglobulin and Mucin Domain-1 Gene Polymorphisms with Allergic Rhinitis

Hadi Hassannia¹,
Saeid Abediankenari²,
Javad Ghaffari³,
Alireza Rafiei^{2,4},
Jamshid Yazdani¹,
Fereshteh Jeivad¹,
Elham Biranvand¹

¹ Department of Immunology, Faculty of Medicine, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Immunology, Faculty of Medicine, Molecular Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Molecular Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Psychiatry & Behavioral Sciences Research Center, Department of statistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 3, 2011 ; Accepted August 13, 2011)

Abstract

Background and purpose: Allergic rhinitis is one symptomatic nasal disorders induced after contact with allergen in atopic individuals. It leads to IgE-mediated inflammation of the membranes lining the nose. In addition to environmental factors, genetic predispositions play an important part in susceptibility to this disease. The aim of the present study was to determine the association between T cell immunoglobulin and mucin domain (TIM-1) gene polymorphisms with susceptibility to allergic rhinitis.

Materials and methods: In this case-control study, 155 allergic rhinitis patients and 163 healthy volunteers as controls were enrolled. The extraction of genomic DNA from peripheral blood was done through salting out and genotype was accomplished using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. To analyze the association between genotypes and alleles with the disease in the case group in comparison with the control group, X^2 and two-way logistic regression tests were used.

Results: The findings indicated that C allele of G416C and A allele of G1454A polymorphisms in TIM-1 gene were associated with susceptibility to allergic rhinitis. In other words, A and G alleles in these positions increased the risk of the disease up to 1.55 ($P=0.041$) and 1.64 ($P=0.006$) in the patients compared with controls, respectively. In addition, the total serum IgE and peripheral blood eosinophil levels in the individuals with homozygous genotype of -416 CC were significantly higher regarding other investigated polymorphisms ($P<0.05$).

Conclusion: According to the results of this study, it seems that the TIM-1 gene polymorphisms in C allele -416 and A allele in -1454 is associated with the susceptibility of allergic rhinitis and -416 CC genotype influences its pathogenesis.

Key words: Allergic rhinitis, polymorphism, genetic predisposition to disease

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

هادی حسن نیا^۱

سعید عابدیان کناری^۲

جواد غفاری^۳

علیرضا رفیعی^۲

جمشید یزدانی^۴

فرشته جیواد^۱

الهام بیرانوند^۱

چکیده

سابقه و هدف: رینیت آلرژیک یکی از اختلالات علامت دار بینی است که پس از تماس با آلرژن در افراد آتوپیک، القاء شده و سبب ایجاد التهاب وابسته به IgE در غشاهای پوشاننده بینی می گردد. علاوه بر عوامل محیطی، زمینه های ژنتیکی در استعداد ابتلا به این بیماری نقش دارند. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط پلی مورفیسم ژن کد کننده بخش های 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 ژنوتیپ ها 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 مورفیسم (G416C) و آلل A از (G1454A) در پروموتور ژن کد کننده بخش های 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 (P=0/041) ۱/۵۵ و (P=0/006) ۱/۶۴ افزایش می دهد. علاوه بر این میزان IgE و ائوزینوفیل خون در افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت CC ۴۱۶- در مقایسه سایر پلی مورفیسم های بررسی شده از لحاظ آماری افزایش معنی داری داشت (p<0/05).

استنتاج: با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد که پلی مورفیسم ناحیه پروموتور بخش های 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 پاتوژن بیماری رینیت آلرژیک موثر است.

واژه های کلیدی: رینیت آلرژیک، پلی مورفیسم، استعداد ژنتیکی به بیماری

مقدمه

شده و سبب ایجاد التهاب وابسته به IgE (IgE-mediated) می گردد (۱). از ویژگی های این بیماری تولید بیش از حد

رینیت آلرژیک یک بیماری التهابی مخاط بینی است که پس از تماس با آلرژن در افراد آتوپیک، القاء

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

E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk

مؤلف مسئول: سعید عابدیان کناری - ساری: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، 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

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 مطالعه‌ای 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 روش‌ها

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 نفلو متریک (MININEPHTM Human IgA KIT, UK)

سایتوکاین‌های TH2 (اینترلوکین‌های ۴، ۵ و ۱۳) و تجمع ائوزینوفیل‌ها در لایه‌های زیر مخاط می‌باشد (۲). این سلول‌ها با آزادسازی واسطه‌های گوناگون شیمیایی و همچنین فراخواندن سایر سلول‌ها، سبب پرخونی مخاطی شده و در نتیجه علائمی هم چون آب ریزش بینی، عطسه‌های پی‌پی، سوزش، خارش، گرفتگی بینی، اشک ریزش، سردرد، اختلال بویایی 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 (۵-۱۰) 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 به‌طور کامل میسر نیست و در صورت عدم درمان کامل بیماری می‌تواند به آسم، سینوزیت مزمن، اوتیت مزمن، کاهش شنوایی و پولیپ منجر شود، 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 و ۱۳ و خانواده ژن کدکننده بخش‌های ایمونوگلوبولینی و موسینی نوع یک سلول TIM-1^۱ 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 (۱۲،۱۳). TIM-1 از اعضای خانواده ژنی TIM، حامل رمز ژنتیکی یک نوع پروتئین غشایی نوع یک می‌باشد که به‌طور عمده در سلول‌های T CD4⁺ بیان می‌شود و در تمایز و گسترش سلول‌های TH2 و بدنبال آن انحراف پاسخ‌های ایمنی به سمت TH2 نقش

1. T cell Immunoglobulin Domain and Mucin Domain

اندازه گیری شدند. همچنین شمارش اتوزینوفیل های خون بر اساس رنگ آمیزی گیمسا بر روی اسمیر مستقیم خون محیطی انجام گرفت.

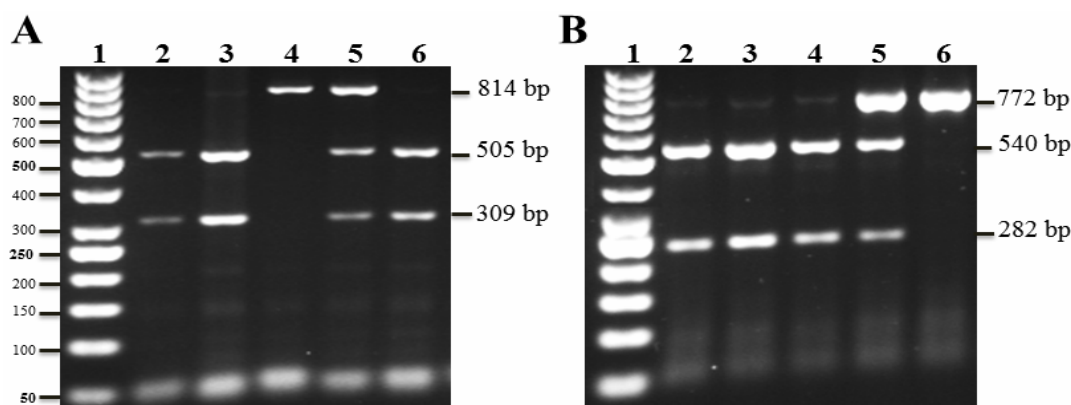
DNA ژنومی از خون محیطی با استفاده از کیت استخراج DNA (Roche, Germany) بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده استخراج شد. تعیین ژنوتیپ با استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمرز به روش هضم آنزیمی PCR-RFLP انجام شد. برای انجام PCR، ۱۰۰ نانوگرم از DNA ژنومی، ۰/۵ پیکومول از هر کدام از پرایمرهای مربوطه (جدول شماره ۱)، ۲۰۰ میکرومول dNTP، ۲ میلی مول $MgCl_2$ ، ۱/۲۵ واحد از آنزیم Taq پلی مرز (فرمتاز، ایتالیا) در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر باهم مخلوط شدند، سپس تکثیر به روش واکنش زنجیره ای پلیمرز 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 سانتیگراد و محصول PCR جایگاه ۱۴۵۴- با ۲ واحد آنزیم FastDigest MspI به مدت ۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. سپس محصول هضم را برای مشاهده بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد برده و بعد از رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید توسط دستگاه ترانس ایلومیناتور آشکارسازی باندها صورت گرفت (تصویر شماره ۱).

نتایج داده های کمی با استفاده از آزمون Student t test و داده های کیفی با استفاده از تست های آماری Chi-square و یا Fisher's exact و ارتباط بین پلی مورفیسم ژن ها با بیماری با استفاده از Logistic Regression

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

موقعیت	روش	توالی پرایمرها	آنزیم های محدودالایز	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'- GCACAATCATAGCCTCCAAGT-۳' Reverse: ۵'- ACCCACATGCGTTAAATCGG-۳'	MspI	G: ۵۴۰+۲۸۲ bp A: ۷۷۲ bp



تصویر شماره ۱: بررسی پلی مورفیسم های -۴۱۶G/C و -۱۴۵۴G/A در پروموتور ژن TIM-۱ (A) ژنوتیپ های -۴۱۶G/C، ردیف های شماره ۳، ۴ و ۵ به ترتیب نمایانگر ژنوتیپ های GG، CC و GC می باشند. B: ژنوتیپ های -۱۴۵۴G/A، ردیف های شماره ۴، ۵ و ۶ به ترتیب نمایانگر ژنوتیپ های GG، GA و AA می باشند. نتایج در مقابل DNA Ladder (ردیف ۱) نشان داده شده اند.

مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین از آزمون ANOVA برای مقایسه پلی مورفیسم های موجود و متغیرهای تاثیر گذار در پاتوژن بیماری استفاده شد و p-value کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مجموع ۳۱۸ فرد (۲۰۰ زن و ۱۱۸ مرد) در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک و یافته های آزمایشگاهی افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. همان طور که مشاهده می شود سن و جنس در این افراد همسان سازی شد و برای جلوگیری از تاثیر فاکتورهای محیطی همه افراد از یک منطقه جغرافیایی (شمال ایران) بودند. میزان IgE و اتوزینوفیل بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری داشت (p=۰/۰۰۱) که نشان دهنده صحت انتخاب دو گروه مورد و شاهد می باشد. سطح سرمی IgA در گروه مورد به طور معنی داری بالاتر از گروه شاهد بود (p=۰/۰۳).

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

کنترل (تعداد=۱۶۳)	رینیت آلرژیک (تعداد=۱۵۵)	سطح معنی داری
۱۰/۸±۳۰/۱	۱۰/۳±۳۰/۲	۰/۹۵
۶۱/۱۰۲	۵۷/۹۸	۰/۹۱
۰/۸۷±۱/۷	۳/۶۵±۵/۲	۰/۰۰۱
۴۸/۳±۷۴/۱	۱۶۶/۸±۲۸۶/۶	۰/۰۰۱
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 آللی پلی مورفیسم های ژن TIM-1 در این مطالعه در دو گروه بیماران رینیت آلرژیک و کنترل در جدول شماره ۳ آورده شده است. همان طور که مشاهده می شود فراوانی 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 معنی دار بود (به ترتیب: p=۰/۰۰۶ و p=۰/۰۴۱). همچنین اختلاف آماری معنی داری بین فراوانی های ژنوتیپی در موقعیت ۴۱۶- وجود داشت (p=۰/۰۳۳) که این اختلاف در موقعیت ۱۴۵۴- از لحاظ آماری معنی دار نبود (p=۰/۱۳).

جدول شماره ۳: فراوانی ژنوتیپی و آللی پروموتور 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 معنی داری
GG	۱۰۲ (۶۲/۶)	۸۰ (۵۱/۶)	-	-
GC	۴۸ (۲۹/۴)	۴۹ (۳۱/۶)	۲/۵۵	۰/۰۳۳
CC	۱۳ (۸)	۲۶ (۱۶/۸)	۱/۹۶	-
G	۲۵۲ (۷۷/۳)	۲۰۹ (۶۷/۴)	-	-
C	۷۴ (۲۲/۷)	۱۰۱ (۳۲/۶)	۱/۶۴	۰/۰۶
GG	۱۱۹ (۷۳)	۹۹ (۶۳/۹)	-	-
GA	۳۸ (۲۳/۳)	۴۴ (۲۸/۴)	۲/۴۱	۰/۱۳
AA	۶ (۳/۷)	۱۲ (۷/۸)	۱/۷۳	-
G	۲۷۶ (۸۴/۷)	۲۲۲ (۷۸/۱)	-	-
A	۵۰ (۱۵/۳)	۶۸ (۲۱/۹)	۱/۵۵	۰/۰۴۱

بررسی ارتباط بین فراوانی پلی مورفیسم های موجود با میزان متغیرهای آزمایشگاهی تاثیر گذار در پاتوژن بیماری رینیت آلرژیک (IgE، IgA و اتوزینوفیل) به طور خلاصه در جدول شماره ۴ نشان داده شده است با توجه نتایج بدست آمده میزان IgE و اتوزینوفیل خون در افراد

جدول شماره ۴: بررسی ارتباط میانگین متغیرهای تاثیر گذار در پاتوژن بیماری رینیت آلرژیک با فراوانی ژنوتیپ های مختلف ۴۱۶G/C و ۱۴۵۴G/A-

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

دارای ژنوتیپ هموزیگوت CC ۴۱۶- بیشتر از سایر پلی مورفیسم‌های این نقطه است که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود (به ترتیب: $p=0/01$ و $p=0/02$) و همچنین ولی در مورد IgA این اختلاف معنی‌دار نبود. همچنین ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های ۱۴۵۴- و متغیرهای تاثیرگذار در پاتوژن رینیت آلرژیک پیدا نشد ($p>0/05$).

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 پلی مورفیسم‌های ژنی دخیل در تمایز و گسترش سلول‌های TH2 مرتبط با بیماری بررسی شد. این تحقیق اولین ارزیابی ارتباط پلی مورفیسم‌های 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 پلی مورفیسم‌های این ژن در ناحیه پروموتور با استعداد ابتلا به رینیت آلرژیک مرتبط می‌باشد (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 پلی مورفیسم‌های این ژن با بیماری‌های آلرژیک در جمعیت‌های نزدیک از نظر ژنتیکی می‌باشد. Liu و همکاران (۱۷) در سال ۲۰۰۷ با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز نشان دادند که پلی مورفیسم 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 پروموتور 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- پروموتور 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 پروموتور ژن TIM-1 و بیماری آسم پیدا نشد و تنها پلی مورفیسم 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 در گیر 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 پاتوژن 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 (۱۴،۲۱). علاوه بر این، بررسی در محیط In vitro نشان داد که استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی مولکول TIM-1 با القاء تحریک 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- پروموتور 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

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 و افری را مبذول نمودند قدردانی می‌شود. این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد ایمونولوژی آقای هادی حسن نیا می‌باشد.

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 ایجاد کننده آن‌ها باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله از تمامی افراد شرکت کننده

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 CRT2 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 Savadkoobi 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, Ahmadi 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

- 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.