

An Outlook on the Role of Genetic and Environmental Factors in Asthma

Rahim Alidadi¹,
Azim Alekasir²,
Mahdi Bijanzadeh³

¹ MSc Student in Human Genetics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

² MSc Student in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

³ Assistant Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

(Received April 4, 2017 ; Accepted May 8, 2017)

Abstract

Background and purpose: Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that is caused by hypersensitivity to environmental allergens. Symptoms of asthma include shortness of breath, airway hyper-responsiveness, wheezing, and cough. The disease might vary from a mild to severe and intermittent to chronic disease. Asthma is known as a multifactorial disease due to the interaction of genetic and environmental factors in its development. Identifying the environmental and genetic factors are of great benefit for prevention, diagnosis and treatment of allergic asthma. The aim of this review was to investigate the factors that increase the risk of asthma.

Materials and methods: Electronic databases including Scopus, PubMed, Google Scholar, Scientific Information Database (SID), Magiran, and Irandoc were searched for relevant articles published between 1990 and 2016. The search keywords were asthma, atopy, genetic factors, polymorphisms, environmental factors, and gene-environment interaction.

Results: This review showed that asthma is a complex and multifactorial disease and the combination and interaction of environmental and genetic factors have a role in its development and progression. Therefore, each of these factors cannot be considered as an absolute cause of asthma, but a set of factors such as genes influencing inflammatory pathways, airway rebuilding, and environmental factors should be considered as risk factors.

Conclusion: Asthma is a complex and multifactorial disease and interaction of several genetic and environmental factors are involved in its clinical presentation. A major step in determining the genetic causes of asthma is identifying chromosomal regions and candidate genes associated with asthma.

Keywords: asthma, genetic factors, environmental factors, atopy

چشم اندازی به نقش عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز آسم

رحیم علیدادی¹عظیم آل کثیر²مهدی بیژن زاده³

چکیده

سابقه و هدف: آسم یک بیماری التهابی مزمن راه‌های هوایی است که به دلیل افزایش حساسیت به آلرژن‌های محیطی ایجاد می‌شود. علائم آسم شامل تنگی نفس، افزایش واکنش راه‌های هوایی، خس‌خس و سرفه می‌باشد که می‌تواند به شکل یک بیماری خفیف تا شدید و متناوب تا مزمن متفاوت باشد. به دلیل میانکنش بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در ایجاد آسم، این بیماری به‌عنوان یک بیماری مولتی فاکتوریال شناخته می‌شود. شناسایی عوامل ژنتیکی و محیطی درگیر در ایجاد آسم آلرژیک باعث تسهیل در پیشگیری، تشخیص و درمان آن می‌شود. هدف ما در این مقاله مروری، بررسی عوامل ژنتیکی و محیطی مرتبط با افزایش ریسک ابتلا به بیماری آسم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: برای دسترسی به مقالات، از منابع Pubmed، Scopus، Google scholar و مقالات معتبر چاپ شده در ژورنال‌های علمی - پژوهشی ایرانی و منتشر شده در پایگاه‌های (SID Scientific Information Database، Magiran و Irandoc از سال 1990 تا 2016 استفاده کردیم. برای جستجو در این منابع، کلیدواژه‌هایی نظیر آسم، اتوپی، فاکتورهای ژنتیکی، پلی‌مورفیسم، فاکتورهای محیطی و میانکنش ژن - محیط مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی مقالات نشان داد که بیماری آسم یک بیماری مولتی فاکتوریال است که مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ژنتیکی مختلف و همچنین میانکنش این عوامل در بروز و پیشرفت آن نقش دارند. برای هرکدام از این عوامل نمی‌توان نقشی کاملاً مطلق در بروز آسم در نظر گرفت بلکه مجموعه‌ای از این عوامل مانند ژن‌های تأثیرگذار بر مسیرهای التهابی، بازسازی مسیرهای هوایی و فاکتورهای محیطی می‌توانند به‌عنوان فاکتورهای خطر در نظر گرفته شوند.

استنتاج: آسم یک بیماری کمپلکس و مولتی فاکتوریال می‌باشد و میانکنش چندین فاکتور ژنتیکی و محیطی در بروز تظاهرات بالینی آن دخیل می‌باشند. گام اصلی در تعیین عوامل ژنتیکی این بیماری، شناسایی مناطق کروموزومی و ژن‌های کاندید مرتبط با آن می‌باشد.

واژه های کلیدی: آسم، فاکتورهای ژنتیکی، فاکتورهای محیطی، اتوپی

مقدمه

آسم یک بیماری کمپلکس با اجزای ژنتیکی و محیطی گوناگون است (1) که شدیدترین بیماری آلرژیک می‌باشد (2). آسم سطح بالایی از هتروژنی فنوتیپی را که شامل افزایش ائوزینوفیل (3)، انسداد

E-mail: mbijanz@yahoo.com

مؤلف مسئول: مهدی بیژن زاده - اهواز: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران

1. دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

2. دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشجوی کارشناسی ارشد یوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

3. استادیار دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، استاد یار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: 1396/1/15 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1396/1/21 تاریخ تصویب: 1396/2/18

افزایش می‌یابد که این موضوع دال بر نقش ژنتیک در بروز آسم می‌باشد (11). مطالعه‌ای که بر روی 11688 جفت دوقلوی دانه‌مارکی انجام گردید، پیشنهاد نمود که 73 درصد استعداد ابتلا به آسم به خاطر فاکتورهای ژنتیکی است (12). رایج‌ترین مناطق دارای پیوستگی کروموزومی مشاهده شده در مطالعات پیوستگی ژنوم شامل 7q31، 6p21.3، 5q31-q33، 2q14-q32، 11q13، 12q14.3-q24.31، 13q14، 14q11.2-q13، 16p21، 17q11.2 و 20p13 می‌باشند. چندین ژن که در آسم و اتوپی دارای نقش هستند، توسط کلون‌سازی موضعی شناسایی گردیده‌اند که شامل ADAM33، PHF11، GPRA، DPP10 و SPINK5 می‌باشند (1) و تعداد زیادی ژن دیگر هم بر اساس عملکردشان به عنوان ژن کاندید تحت بررسی می‌باشند. در این مقاله به مرور نقش عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز آسم می‌پردازیم.

متدولوژی

در نگارش این مقاله از مقالات فارسی و انگلیسی چاپ شده در ژورنال‌های معتبر استفاده گردید. برای دستیابی به این مقالات از سایت‌های Scopus، Google scholar، Pubmed، Magiran و Irandoc از سال 1990 تا 2016 استفاده کردیم. کلیدواژه‌هایی شامل آسم، اتوپی، فاکتورهای ژنتیکی، پلی‌مورفیسم، فاکتورهای محیطی و میانکنش ژن-محیط برای جستجو در منابع فوق‌الذکر و دستیابی به مقالات مرتبط با موضوع استفاده گردیده است. هدف این مقاله مروری، بررسی عوامل ژنتیکی و محیطی دخیل در بروز علائم آسم می‌باشد. در این مقاله به ترتیب به پاتوفیزیولوژی آسم، شواهد نشان‌دهنده نقش ژنتیک در بروز آسم، میانکنش‌های ژن و ژن محیط، رویکردهای شناسایی اجزای ژنتیکی و در پایان به بررسی دو مسیر مهم و کم‌تر بحث شده که در بروز آسم دارای نقش چشمگیری می‌باشند، پرداخته خواهد شد.

راه‌های هوایی ریه و اتوپی همراه با آن، افزایش پاسخگویی یا حساسیت برونش و افزایش سطح IgE می‌شود را نشان می‌دهد. شیوع آسم در کشورهای مختلف متفاوت می‌باشد که شامل 7/6 درصد در ایالت متحده، 10 درصد در انگلستان، 4/8 درصد در فرانسه، 4/8 درصد در آلمان، 4/7 درصد در ایتالیا و 4/8 درصد در اسپانیا می‌باشد (4). تخمین زده شده است که 300 میلیون نفر در سرتاسر جهان به آسم مبتلا باشند و ایالت متحده به تنهایی دارای بیش از 35 میلیون فرد مبتلا به آسم می‌باشد (5). هم‌چنین مطالعات نشان‌دهنده این است که شیوع علائم آسم در ایران (بزرگسالان 5/5 درصد و بین کودکان 10 درصد) بالاتر از میانگین جهانی است و شیوع علائم آسم و هزینه‌های بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی آن در کشور روبه افزایش است (6، 7). شیوع آسم در بین کودکان ایرانی از 1/26 تا 11/6 درصد متغیر است که احتمالاً به خاطر تفاوت در جنسیت، قومیت، نژاد و سطح اجتماعی-اقتصادی جمعیت‌های ایرانی است (8). شیوع آسم در اهواز (کودکان 6-7 ساله، 6/8 درصد و در کودکان 13-14 ساله، 9/8 درصد) در مقایسه با دیگر شهرهای ایران به‌طور نسبی بالاتر است، اما در مقایسه با کشورهای عربی همسایه که از پروتکل ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) استفاده می‌کنند، شیوع پایین‌تری دارد (9). در زمان قبل از بلوغ، فراوانی ابتلا به آسم در پسران دو برابر دختران است، با این وجود در زمان بعد از بلوغ در دختران رایج‌تر است. شیوع آسم در مناطق شهری نسبت به مناطق روستایی بالاتر می‌باشد (10). مطالعات دوقلوها و مطالعات خانوادگی نشان می‌دهند که اجزای ژنتیکی آسم روبه افزایش می‌باشد، اگرچه ژن‌های منحصر به فرد شناسایی شده دارای یک اثر متوسط و الگوی توارثی ناشناخته می‌باشند (1). هم‌چنین نشان داده شده است که بروز آسم در خانواده و فرزندان دارای والدین مبتلا به آسم

پاتوفیزیولوژی آسم

چندین نوع آسم از لحاظ بالینی شناسایی گردیده است. عمده بیماران مبتلا به آسم دارای آتوپی هستند؛ آتوپی به عنوان یک افزایش استعداد ابتلا به واکنش‌های ازدیاد حساسیت نسبت به آلرژن‌های خاص تعریف می‌شود. آتوپی یک فاکتور خطر مهم برای ابتلا به آسم است. پروسه‌های ایمنی که باعث تکامل IgE مختص آنتی‌ژن می‌شود، برای ابتلا به آتوپی ضروری می‌باشند (13). ولی در نسبتی از بیماران مبتلا به آسم، مدارکی مبنی بر آتوپی وجود ندارد و دارای سطح نرمال IgE اختصاصی و توتال می‌باشند و هم‌چنین آزمایش پوستی آن‌ها منفی می‌باشد. این موارد به عنوان آسم ذاتی شناخته می‌شوند و معمولاً در سن بالاتری نسبت به نوع آلرژیک بروز می‌کنند و تمایل به شدیدتر شدن نسبت به آسم آلرژیک دارند (14). پاتوفیزیولوژی هر دو بیماری بسیار مشابه است و مدارکی مبنی بر تولید IgE موضعی وجود دارد (14). آسم آلرژیک شایع‌ترین نوع آسم می‌باشد (15). در افراد مستعد به آن، آغاز حساسیت به آلرژن در سطح موکوسی اتفاق می‌افتد، جایی که آلرژن‌های محیطی با سلول‌های اپیتلیال مخاطی تماس برقرار می‌کنند. میانکنش آلرژن‌های استنشاقی با سلول‌های ایمنی حساس شده در راه‌های هوایی باعث بروز آسم آلرژیک می‌شود. رینیت آلرژیک، درماتیت آتوپیک و آسم که تشکیل‌دهنده بیماری آتوپیک هستند در افرادی که دارای افزایش چشمگیر در سطح IgE هستند، رخ می‌دهد (16). بیان رسپتورهای high-affinity (FcεRI) و low-affinity (CD23) آنتی‌بادی E در گستره وسیعی از سلول‌های شامل دندریتیک سل و B سل اتفاق می‌افتد. اتصال IgE به رسپتورها در سطح دندریتیک سل و B سل باعث سهولت جذب آلرژن توسط این سلول‌ها می‌شود، و در نتیجه باعث تحریک سلول‌های T ارائه‌دهنده آلرژن می‌شود که میانجیگر ثانویه در پاسخ‌های ایمنی می‌باشند (5). عمده IgE به

FcεRI متعلق به ماست سل و بازوفیل‌ها متصل می‌شود و Ig متصل به رسپتور یک کراس‌لینک توسط آنتی‌ژن اختصاصی ایجاد می‌کند که باعث آزاد شدن واسطه‌های التهابی مانند هیستامین و لوکوترین توسط ماست سل‌ها و ایجاد پاسخ التهابی می‌شود (17). در ادامه افزایش گرایش به سمت AHR (Airway Hyper responsiveness) باعث افزایش انقباض عضلات صاف برونش‌ها می‌شود که اغلب با افزایش سطح IgE ارتباط است (18). مدارکی دال بر درجه التهاب و ارتباط آن با AHR وجود دارد (19). التهاب پاسخ سیستم ایمنی به آسیب‌دیدگی یا زخم می‌باشد که برای میزبان در شرایط نرمال سودمند می‌باشد. با این وجود، پاسخ ایمنی نابه جا به محرک‌های غیرپاتوژنیک در راه‌های هوایی افراد مبتلا به آسم باعث پاسخ التهابی مزمن مرتبط با پاتوژن بیماری می‌گردد. در التهاب، مایع و سلول‌های التهابی از عروق به محل آسیب‌دیدگی یا عفونت نشت پیدا می‌کند. در آسم تعدادی از این سلول‌های التهابی در مجاری تنفسی به صورت دائمی باقی مانده‌اند و وقتی تعداد بیش‌تری از آن‌ها از خون وارد دیواره مجاری هوایی شوند، حمله آسم رخ می‌دهد. این سلول‌ها حاوی موادی مانند هیستامین هستند که باعث می‌شود دیواره مجاری هوایی متورم شود و ماده مخاطی فراوانی تولید کند. ماده مخاطی زیاد باعث می‌شود که فضای کم‌تری برای هوا باقی بماند و انباشته شدن آن منجر به عبور هوا با فشار از مجاری هوایی و در نتیجه موجب علائم بالینی مثل سرفه و تنگی نفس می‌گردد (20).

شواهد نشان‌دهنده نقش ژنتیک در آسم

رشد سریع روش‌های ژنتیکی بررسی آسم باعث شناسایی چندین ژن کاندید که با آسم و خصوصیات مرتبط با آسم دارای همراهی هستند، شده است (21). بیش‌تر ژن‌های رایج شناخته شده که در تعدیل آسم و مستعد کردن به آلرژی نقش دارند، از طریق hypothesis-driven مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که به

دنبال شناسایی همراهی بین یک SNP (single-nucleotide polymorphism) که مسیر اصلی التهاب و آسم را تحت تأثیر قرار می‌دهد، شناسایی گردیده‌اند (22، 23). با جستجو در جمعیت‌ها، سرنخی از توارثی بودن صفات مرتبط با آسم به دست می‌آید. تفاوت‌های جغرافیایی و نژادی در بروز بیماری آسم مشاهده گردیده است، برای مثال شیوع آسم در جمعیت‌های غربی بالا است (تقریباً بالای 20 درصد)؛ در حالی که جمعیت‌های کشورهای در حال توسعه نرخ شیوع کم‌تر از 1 درصد دارند (10). هم‌چنین فرزندان والدین آسمی نرخ بالایی از آسم را نشان می‌دهند، بدین‌صورت که کودکان دارای یک والد مبتلا، 25 درصد و کودکان دارای دو والد مبتلا، 50 درصد خطر بروز آسم را نشان می‌دهند. در ضمن خطر بروز آسم در دوقلوهای مونوزیگوت بیش‌تر از دوقلوهای دی‌زیگوت است. این موارد نشان‌دهنده نقش ژنتیک در بروز آسم است (24). در ضمن مطالعه‌ای که توسط بیژن‌زاده و همکاران انجام گردید، نشان داده شد که ازدواج خویشاوندی و سابقه خانوادگی ابتلا به آسم از عوامل مهم ابتلا به آسم در فرزندان می‌باشند (25).

میانکشی‌های ژن-ژن و ژن-محیط در آسم

چون همراهی ژنتیکی و تغییرات ژنتیکی در ژن‌های مسیر التهاب اغلب متوسط هستند، این احتمال وجود دارد که پلی مورفیسم‌ها در چندین ژن التهابی در یک مسیر هم‌افزایی شرکت می‌کنند و بر روی ریسک بیماری تأثیر می‌گذارند. آنالیز همراهی بین آلرژی و تغییرات در تمایز سلول Th2 (T helper cells) و مسیرهای سیگنالی یک مثال خوب از میانکشی ژن-ژن ارائه می‌دهد (21). آنالیز اطلاعات ژنوتیپی جمعیت بزرگی از کودکان آلمانی نشان داد، زمانی که پلی مورفیسم‌ها در ژن‌های IL4 (rs2243250)، IL13 (rs1800925)، IL4RA (rs1805010)، STAT6 (rs324011) باهم در یک پروسه گام‌به‌گام ترکیب

شوند، ریسک افزایش سطح سرمی IgE، 10,8 برابر و خطر ابتلا به آسم 16/8 برابر در مقایسه با حداکثر تأثیر هر کدام از این SNP ها به‌تنهایی افزایش می‌یابد (21). هم‌چنین خطر ابتلا به آسم در میانکشی بین IL4RA-Pro (rs1805015) Ser 478 و IL13-1112CT (rs1800925) در افراد دارای هر دو ژنوتیپ 5 برابر افرادی است که فاقد این دو ژنوتیپ خاص هستند (26). آنالیز میانکشی ژن‌ها به جمعیت‌های بزرگ نیاز دارد. در صورتی که تمامی مطالعات فوق از لحاظ کم بودن حجم نمونه دارای محدودیت هستند. از طرفی میانکشی ژن-ژن یکی از عوامل مشکل‌زا در محاسبه خطر و توارث می‌باشد (27). فاکتورهای محیطی (فیزیکی، شیمیایی، تغذیه‌ای، رفتاری و...) مانند یک ترموستات عمل می‌کنند و بر روی تنظیم و بیان ژن‌ها تأثیر می‌گذارند (28، 29). بیمار فی‌نفسه شرایط بیماری را به ارث نمی‌برد، اما عموماً به مجموعه‌ای از فاکتورهای ژنتیکی مستعدکننده به محرک‌های محیطی پاسخ داده و افراد را مستعد حضور در یک گروه پرخطر می‌نمایند. در ادامه به توضیح تعدادی از عوامل محیطی که در اثر میانکشی با ژن‌ها در بروز آسم نقش دارند می‌پردازیم. عفونت‌های ویروسی سیستم تنفسی از محرک‌های اصلی محیطی موثر در بروز علائم و حملات آسم در کودکان می‌باشند، هر چند هنوز ارتباط سببی مشخصی بین آسم با ویروس و باکتری‌ها برقرار نشده است (30). پلی مورفیسم‌ها در منطقه کروموزومی 17q21 با افزایش ریسک بروز زود هنگام آسم و افزایش خطر در مواجهه با دود تنباکو در مراحل اولیه زندگی در ارتباط می‌باشند. این منطقه کروموزومی شامل ژن‌هایی است که دارای نقش بالقوه در پاتوژنز آسم هستند (31). ایزوسیانات یکی از مهم‌ترین دلایل آسم شغلی است، و به‌طور ویژه به‌عنوان عامل 15-5 درصد علائم آسم در کسانی که در معرض آن می‌باشند، توضیح داده شده است (32).

اگرچه مکانیسم پاتوژنز آن نامشخص است، ولی مدارکی دال بر میانکشی بین ایزوسیانات و فاکتورهای ژنتیکی وجود دارد. آسم القاء شده با ایزوسیانات توسط مقاومت به فعال شدن لنفوسیت‌ها و بیان مزمن سیتوکاین‌های پیش التهابی توصیف می‌گردد (33) و این ترکیبات مورفولوژی و عملکرد مشابه با بعضی آلرژن‌های تحریک‌کننده آسم را نشان می‌دهند (34). مطالعات همراهی HLAI با آسم القاء شده توسط ایزوسیانات پیشنهاد کرده‌اند که آلل DQBI 0503 باعث حساسیت به ایزوسیانات و آلل DQBI 0501 باعث مقاومت به ایزوسیانات می‌گردد (35). میانکشی ژن - محیط در آسم القاء شده توسط انتشار potroom آلومینیوم در بین کارگران کارخانه ذوب آلومینیوم در دو مطالعه مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت (36، 37) که هیچ کدام از مطالعات نتایج معنی‌داری با ژن‌های مؤثر در آسم شامل IgE high affinity receptor of ، TNF و HLA نشان ندادند (1).

Young و همکاران نشان دادند که HLAI-DR3 به عنوان یک فاکتور خطر در بین کارگران در معرض اسید انیدرید می‌باشد، هرچند مطالعه آن‌ها تنها شامل 30 بیمار و 28 کنترل بود (38). مصرف سیگار و دود تنباکو محیطی ETS (environmental tobacco smoke) به عنوان یکی از فاکتورهای خطر آسم مورد بررسی قرار گرفته‌اند. علت عمده آلودگی هوای داخل خانه می‌باشد و یکی از علت‌های آسم در کودکان و بزرگسالان می‌باشد (39). تفاوت در سم‌زدایی مواد موجود در تنباکو می‌تواند حساسیت به آسم القاء شده توسط تنباکو را تعدیل کند (1). هم‌چنین مکانیسم‌های التهابی در ارتباط با آسم ناشی از دخانیات مورد بررسی قرار گرفته است. گیرنده آدرنژیک بتا 2 در انقباض عضلات درگیر است و یک نقش ضد التهابی در عضلات صاف راه‌های هوایی بازی می‌کند. ارتباط دود سیگار با پلی مورفیسم‌های Gly16Arg و Gln27Glu در ژن (b2-Adrenergic receptor) B2AR در دو

مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است و بدین طریق ارتباط بین این پلی مورفیسم‌ها و آسم بیان شده است (40، 41). اخیراً یک مطالعه متا-آنالیز نیز این همراهی را تأیید نموده است (42). یکی دیگر از جنبه‌های میانکشی ژن - محیط پاسخ به درمان افراد مبتلا به آسم توسط درمان‌های مختلف می‌باشد. تغییرات در ژن‌های کدکننده پروتئین‌هایی که با داروی خاص یا متابولیسم دارو میانکشی نشان می‌دهند، احتمالاً دلیل این تنوع در پاسخ به درمان مشاهده شده می‌باشد. داروهای آسم و آتویی شامل بتا آگونیست، کورتیکواستروئیدها، ضد هیستامین (آنتاگونیست گیرنده H1) و آنتاگونیست (گیرنده لوکوترین‌ها) می‌باشند (12). بتا آگونیست رایج‌ترین داروی مورد استفاده در درمان آسم می‌باشند، که تأثیر ابتدایی‌شان بر روی B2AR عضلات صاف برونش می‌باشد. ژن کدکننده B2AR بر روی منطقه کروموزومی 5q33 واقع شده است و بهترین ژن کاندید با توجه به مطالعات فارماکوژنتیک آسم می‌باشد. چندین SNP در داخل مناطق کدکننده و پروموتور آن شناسایی گردیده است (43). منجمله سه جهش که باعث تغییر در پروتئین بالغ شده و عملکرد آن را تحت تأثیر قرار می‌دهند و شامل Gly16Arg، Thr164Ile و Gln27Glu می‌باشند. به‌طور تعجب برانگیزی یک همراهی قوی بین پلی مورفیسم Gly16Arg و آسم فعال در شب نشان داده شده است که می‌تواند down-regulation ژن B2AR مشاهده شده در آسم فعال در شب را توضیح دهد (44).

ضد هیستامین

پلی مورفیسم‌های مرتبط با عملکرد ژن گیرنده هیستامین H1 شناسایی نگردیده‌اند، با این وجود یک جهش عملکردی در آنزیم کدکننده هیستامین N متیل ترانسفراز مرتبط با آسم توسط Wilkinson گزارش شده است (45).

لوکوترین‌ها

لوکوترین‌ها (LTC₄, LTD₄, LTE₄) باعث التهاب راه‌های هوایی و انقباض عضلات در افراد مبتلا به آسم می‌شود. 5-لیپوآکسیژناز یک آنزیم حیاتی در سنتز لوکوترین‌ها می‌باشد. Barnes و همکاران فراوانی رخداد جهش در پروموتور 5-LO (3-6 عدد تکرارهای پشت سر هم در محل اتصال sp-1، در مقایسه با 5 کپی در نوع wild-type) که باعث کاهش فعالیت رونویسی می‌شود را توضیح دادند. در افراد مبتلا به آسم فقط کسانی که آلل wild-type را بیان می‌کنند به خوبی به مهارکننده‌های 5-LO پاسخ می‌دهند و افرادی که دارای هر دو آلل جهش‌یافته هستند، بهبود معنی‌داری در عملکرد ریه‌هایشان در زمان درمان مشاهده نمی‌شود (46). این‌طور می‌توان استنباط نمود که تست‌های ژنتیکی ممکن است پاسخ به درمان را پیش‌بینی کنند و نهایتاً باعث سوق یافتن به‌سوی درمان فرد محور (Personal Medicine) گردند.

رویکردهای شناسایی اجزای ژنتیکی در آسم

رویکردهای تجربی متفاوتی برای ایجاد ارتباط بین یک ژن و بیماری‌های Multifactorial مانند آسم وجود دارد که دو انتخاب اصلی آنالیز پیوستگی ژنتیکی و آنالیز همراهی آللی می‌باشند (47). آنالیز پیوستگی برای محاصره یک منطقه ژنومی بزرگ که ژن مستعدکننده بیماری احتمالاً در داخل آن قرار گرفته، سودمند می‌باشد. در حالی که آنالیز همراهی برای شناسایی ژنوتیپ‌های خاص مثلاً یک SNP که مستقیماً با ریسک بیماری دارای همراهی است، مورد استفاده قرار می‌گیرد (11). مطالعات ژنتیکی جمعیت می‌تواند تئوری محور باشد که در آن ژن کاندید مورد مطالعه قرار می‌گیرد یا بدون فرضیه قبلی مانند مطالعات پیوستگی باشد. در مطالعات آنالیز همراهی، ژن‌ها از مسیرهایی که در پاتوژنز آسم نقش دارند یا انتظار می‌رود در پاتوژنز

آسم دارای نقش باشد، انتخاب می‌گردند (48). فرض در مطالعه آنالیز همراهی برای این است که این روش دارای حساسیت بالا در تشخیص آلل‌ها و تغییراتی که نقش کوچکی در پاتوژنز بیماری بازی می‌کنند، می‌باشد (49). برعکس، مطالعات پیوستگی معمولاً با انگیزه شناسایی ژن‌ها یا لوکوس‌های بیماری‌های جدید با استفاده از مارکرهای با فاصله برابر در تمام ژنوم و در خانواده‌های بسیار گسترده انجام می‌شود. چون نسبت بزرگی از ژنوم افراد یک خانواده مشترک است، انتظار می‌رود که لوکوس‌های با تأثیر گسترده بر روی فنوتیپ به آسانی تشخیص داده شوند (23). فرض آنالیز پیوستگی بر استفاده از مارکرهای ژنتیکی (توالی DNA هسته‌ای با مکان شناخته‌شده در ژنوم) قرار گرفته در طول کروموزوم استوار است، بدین ترتیب اگر یک بیماری اغلب همراه با یک مارکر خاص به فرزندان منتقل می‌شود، می‌توان این‌طور استنباط نمود که ژن مسبب بیماری در نزدیکی این مارکر قرار گرفته است (11). ولی آنالیز همراهی می‌تواند هم در خانواده‌ها و هم در افراد غیر مرتبط انجام گیرد. به‌طور کلاسیک، فراوانی ژنوتیپ بین جمعیت دارای افراد بیمار با فراوانی جمعیت دارای افراد سالم مقایسه می‌گردد. اگر فراوانی ژنوتیپ بین case و control متفاوت باشد، این فرض ایجاد می‌شود که آلل‌ها با بیماری دارای همراهی هستند (5). در یک آنالیز همراهی آللی گسترده که عاری از فرض می‌باشد که GWAS (genome-wide association study) نامیده می‌شود، تعداد زیادی از تنوعات ژنتیکی اغلب بیش از 500 هزار SNP به‌طور گسترده در سرتاسر ژنوم برای همراهی با یک بیماری خاص مورد آزمایش قرار می‌گیرد (9). مطلوب‌ترین در شناسایی ژن‌های بیماری micro-array می‌باشد که دارای این مزیت است که می‌تواند رونوشت ژن‌های گوناگون را در یک طیف بزرگ به‌طور هم‌زمان مورد ارزیابی قرار دهد (50). در این زمینه می‌توان به مطالعه‌ای که توسط Noguchi E و همکاران بر روی 306 عضو از

ژن‌های تأثیرگذار بر مسیرهای التهابی

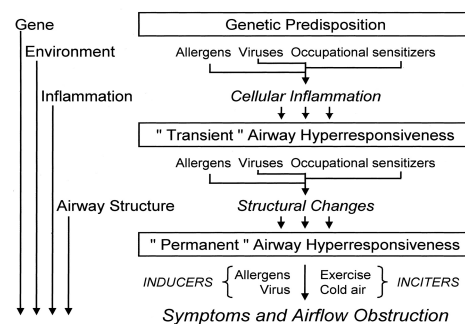
در اواخر دهه 1980 و اوایل 1990، برای اولین بار ارتباط بین مناطق کروموزومی انسان و آسم شناسایی گردید (28). چندین بررسی گسترده ژنومی، مناطق کروموزومی مختلف که در ارتباط با التهاب بودند را شناسایی کرد که شامل 5p15، 5q23-31، 6p21.3-23، 11p15، 11p13، 12q14-24.2، 13q21.3، 14q11.2-13، 19q13، 7p11.1-q11.2، 21q21 و می‌باشند (19، 21، 22، 50). مناطق بیش‌تر تکرار شده در افراد شامل 5q23-31، 5p15 و 12q14-24.2 می‌باشند، که شامل ژن‌های IL3، IL4، IL5، IL9، IL12b، IL13، IL13، iNOS و FCER1 β می‌باشند (21، 54). علاوه بر ژن‌های اشاره شده در فوق، ژن‌های دیگری که در ابتلا به آسم و بروز علائم آسم دارای نقش می‌باشند، در جدول شماره 1 مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

جدول شماره 1: ژن‌های دارای همراهی با آسم و علائم آسم

ژن	شرح	کروموزم	همراهی با آسم	دوس
ADAM 33	a disintegrin and metalloproteinase 33	20p13	آسم پس از جدوش	(2)
DPP10	dipeptidyl peptidase 10	2q14	آسم	(2)
HLA-G	human leukocyte antigen G	6p21	آسم پس از جدوش	(2)
PHF11	PHD finger protein 11	13q14	آسم پس از جدوش	(2)
CYFIP 2	cytoplasmic FXMR interacting protein 2	5q33	آسم آبی	(2)
IRAK3	interleukin 1 receptor-associated kinase 3 (also called IRAK-M)	12q14	آسم روزدوس	(2)
COL6 A5	collagen type VI, alpha 6	3q21	آسم درمیتیت	(2)
OPN3/CEML	opsin 3 (chromodomain-like nitric oxide synthase-1)	1qter	آسم آبی	(2)
NOS-4		12q243	آسم و آگری	(70)
IL-3	Interleukin 3	5q31-33	آسم و آگری	(70)
NPSR1	neuropeptide S receptor 1	7p14	آسم پس از جدوش	(2)
ADRB 2	beta-2 adrenergic receptor/ADRB2	5q31-q32	آسم	(2)
IL13	Interleukin 13	5q31	آسم	(2)
IL4R	Interleukin 4 receptor	16p121-pl22	آسم	(2)
TBCA2 R	Thromboxane A2 Receptor	19p133	آسم	(2)
TGFB1	Transforming growth factor beta 1	19q131	آسم	(2)
STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6	12q13	آسم	(2)
NAT2	N-acetyltransferase 2	8p22	آسم	(2)
TNF	tumor necrosis factor	6p21.3	آسم	(2)

اکثر این موارد در تکامل سلول‌های T به سمت Th1 یا Th2، در کنار تعدیل کردن دیگر خصوصیات

68 خانواده ژاپنی (دارای خواهر-برادرهای مبتلا به آسم) انجام شد، اشاره نمود. آن‌ها آنالیز همراهی بین آسم و مارکرهای موجود بر روی کروموزوم‌های 5q31-33 و 11q13 را مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان‌دهنده ارتباط بین آسم و مارکرهای موجود در داخل یا نزدیک ژن‌های interleukin 4 (IL-4) و interleukin 9 (IL-9) و مارکر D5S393 بر روی کروموزوم 5q31-q33 می‌باشد. با این وجود ارتباطی بین آسم و ریسپتور high-affinity (Fc ϵ RI) ایمونوگلوبولین E بر روی کروموزوم 11q13 یافت نشد (51). تاکنون مقالات مروری بسیاری در مورد مسیرهایی که باعث ایجاد آسم می‌شوند، منتشر گردیده است که شامل مسیرهای مرتبط با یکپارچگی سدهای اپیتلیالی، مسیرهای مرتبط با عرضه آنتی‌ژن، مسیرهای مرتبط با آپوپتوز اتوزینوفیل و مسیرهای مرتبط با استرس‌های اکسیداتیو می‌باشند (21، 23، 52، 53). در تصویر شماره 1 نحوه میانکنش عوامل ژنتیکی و محیطی که باعث فعال شدن مسیرهای التهابی راه‌های هوایی و در نهایت باعث انسداد آن‌ها و بروز علائم آسم می‌شوند، نشان داده شده است. ولی هدف ما تأکید بر روی مسیرهایی است که کم‌تر مورد بحث قرار گرفته‌اند و پتانسیل بالقوه‌ای برای فهم پاتوژنز آسم و متعاقباً ارائه فرصت‌هایی برای طراحی استراتژی‌های مداخله‌ای برای درمان آسم دارند.



تصویر شماره 1: نحوه برهمکنش عوامل ژنتیکی و محیطی دخیل در بروز علائم آسم (71).

مانند به خدمت گیری ائوزینوفیل، ماست سل، نوتروفیل و غیره در محل های التهابی نقش دارند (21، 54، 55). این ژن ها هم چنین در مطالعات گوناگون توسط رویکرد ژن کاندید تایید شده اند و تعدادی پلی مورفیسم عملکردی در آن ها شناسایی گردیده اند. پلی مورفیسم هایی در مناطق اینترونی $IFN\gamma$ شناسایی گردید که ممکن است در فرایند تنظیم ژن و آسم آتوپیک حیاتی باشند (56). زیرمجموعه های سلول های Th از جمله $Th17$ شناسایی گردیده است و مکانیسم های تمایز و تکامل آن با جزئیات مورد مطالعه قرار گرفته است (57) $IL17$ یک سایتو کاین تأثیر گذار تولید شده توسط سلول های $Th17$ است و غلظت آن در خلط افراد مبتلا به آسم افزایش می یابد (28).

Kawaguchi و همکاران یک تغییر در توالی مناطق کد کننده ژن $Th17$ که شامل جایگزینی His 161 Arg است را شناسایی نموده اند که با محافظت در برابر آسم همراهی دارد (58). سلول های $Th17$ ، اینترلوکین 21 را که به تمایز دیگر سلول های $Th17$ کمک می کند نیز تولید می کنند. نشان داده شده است اینترلوکین 21 سنتز IgE را تنظیم می کند و هم چنین یک تغییر اگزونی در اگزون شماره 3، ژن اینترلوکین 21 (C2550T) با آسم و سطح توتال IgE دارای همراهی می باشد. بر اساس بررسی های بیوانفورماتیک انجام شده، احتمالاً این پلی مورفیسم ساختار $m-RNA$ را تحت تأثیر قرار می دهد (59).

ژن های درگیر در بازسازی مسیرهای هوایی

برخلاف نقش التهاب در آسم، اجزای موثر بازسازی راه های هوایی مورد توجه قرار نگرفته اند و این اعتقاد وجود داشته که این مورد در مراحل بعدی بیماری آشکار می شود و از مقاومت به التهاب نشأت می گیرد. با این حال گزارشاتی وجود دارد که پیشنهاد می کنند وقایع بازسازی راه های هوایی حتی قبل از پیشرفت پروسه بیماری در افراد فاقد علائم AHR وجود

دارد (60). بازسازی راه های هوایی به تغییرات ساختاری در سطح راه های هوایی که باعث تنگی و انقباض آن می شوند، اشاره می کند. مطالعات اولیه نشان می داد که احتمالاً این موارد در آسم شدید موثر می باشند و اخیراً مطالعات پیشنهاد می کنند که بعضی از جنبه های آن در تمام اشکال آسم و در تمام مراحل پیشرفت بیماری حضور دارند (61، 62). این اطلاعات پیشنهاد کننده نقش حیاتی بازسازی بافت در پاتوژنز آسم می باشند. در ادامه به تعدادی از ژن های دخیل در این مسیر اشاره می کنیم: $ADAM33$ (a disintegrin and metalloproteinase): (33) اولین ژن مستعد کننده به آسم است که از طریق کلون سازی موضعی شناسایی گردیده است، بدین معنی که مکان دقیق آن در ژنوم قبل از آن که اطلاعاتی در مورد عملکرد آن به دست آید، تعیین گردید (63). $ADAM33$ در منطقه کروموزومی 20p13 قرار گرفته است و در سلول های عضلات صاف و فیبروبلاست های ریه بیان می گردد. اخیراً نقش آن در جنبه های بسیار ظریف آسم مانند بازسازی راه های هوایی و بیماری انسداد مزمن ریوی بیان شده است (64). پلی مورفیسم های ژن $ADAM33$ با کاهش شتاب در حجم بازدمی در ثانیه اول در اسپرومتری جمعیت عمومی همراهی دارند و نه تنها به عنوان فاکتور خطر برای ابتلا به آسم هستند، بلکه با بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) نیز دارای همراهی می باشند (10). با بررسی که توسط بیژن زاده و همکاران بر روی SNP، $G>400A$ $T1$ ژن $ADAM33$ انجام شد، نشان داده شد که ارتباط معنی داری بین این پلی مورفیسم و بیماری آسم در جمعیت هند وجود ندارد (65).

$FILAGGRIN$ (filament aggregating protein): پروتئینی است که به حفظ کارآمدی سدهای پوستی کمک می کند. جهش های فقدان عملکرد در ژن $FILAGGRIN$ که بروی منطقه کروموزومی 1q21 واقع شده است و مطالعات انجام شده، در ابتدا همراهی آن را با بیماری پوستی ایکتیوز ولگاریس و اخیراً با درماتیت

آتوپیک نشان داده‌اند (66، 67). مطالعات نشان می‌دهند که عدم عملکرد سدهای پوست نه تنها حساسیت به آلرژن‌ها را افزایش می‌دهد، بلکه باعث پاسخ‌های سیستماتیک به آلرژی مانند افزایش سطح IgE و افزایش پاسخگویی راه‌های هوایی می‌شود و نشان‌دهنده این موضوع است که جذب آلرژن از طریق پوست بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک به صورت پیش‌نیاز برای ابتلا به دیگر بیماری‌های آلرژیک مانند آسم و تب یونجه عمل می‌کند (68). DPP10 (dipeptidyl peptidase): یکی دیگر از ژن‌های شناسایی شده با استفاده از رویکرد کلون‌سازی موضعی در موش و انسان است که با افزایش پاسخگویی برونش و IgE در ارتباط می‌باشد (34). این ژن در منطقه کروموزومی 2p14 قرار گرفته است که کدکننده یکی از پروتئین‌های خانواده دی‌پپتیدیل پپتیداز است که در برش دی‌پپتیداز انتهای سیتوکاین‌ها و شیموکاین‌ها مرتبط می‌باشد. این ژن در محدود کردن فعالیت پروتئین‌هایی مانند سیتوکاین، لوکرترین و... موثر است و در نتیجه دارای نقش کلیدی در پاتوژنز آسم می‌باشد (69).

SPINK5 (serine peptidase inhibitor, Kazal type): بر روی منطقه کروموزومی 5q23-31 قرار دارد و از دیگر ژن‌هایی است که ممکن است نقش مهمی در بازسازی راه‌های هوای بازی کند. این ژن دارای بیان بالا در اپیتلیوم برونش می‌باشد و با آسم همراهی نشان داده‌است (22).

بحث

تحقیق بر روی علت بیماری‌های کمپلکس نشان‌دهنده اهمیت ارزیابی هم‌زمان فاکتورهای ژنتیکی و محیطی برای فهم پاتوژنز این بیماری‌ها می‌باشد. مطالعات متعدد، نشان‌دهنده نقش چشمگیر اجزای ژنتیکی در اتیولوژی آسم می‌باشند. محدودیت در این

مطالعات شامل مشکلات تعاریف فنوتیپ آسم و مشکلات ارزیابی مواجهه با فاکتورهای محیطی می‌باشد. با توجه به اهمیت مبحث پیشگیری نسبت به درمان در مبحث پزشکی، با شناسایی ژن‌های درگیر در بروز علائم آسم و تغییرات نوکلئوتیدی و پلی مورفیسم‌های مرتبط با آن ژن‌ها، که باعث افزایش خطر بروز آسم در افراد می‌گردند، می‌توان قدمی بزرگ در جهت شناسایی افراد در معرض خطر، به کارگیری روش‌های پیشگیری برای آن‌ها و در نتیجه کاهش هزینه‌های بهداشت و درمان در این زمینه برداشت. به‌علت درگیر بودن ژن‌های متفاوت در افراد مبتلا به آسم و مبحث فارماکوژنتیک، احتمال پاسخگویی متفاوت به درمان در افراد مختلف وجود دارد. Personal Medicine یا پزشکی فرد محور در عصر بعد از ژنومیک به طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است و اساس آن پیش‌بینی بهترین پاسخ به درمان بر اساس اطلاعات ژنتیکی فرد می‌باشد. پیشرفت در این زمینه، دارودرمانی فردی را ممکن می‌سازد تا داروهای خاص فقط برای افرادی تجویز شوند که احتمالاً بیش‌ترین پاسخ را به آن دارو می‌دهند و از تجویز آن دارو برای افرادی که احتمالاً سمیت و واکنش نامطلوب را نسبت به آن نشان خواهند داد، خودداری شود. تحقیق در این زمینه باعث فهم بهتر پیچیدگی اتیولوژی آسم، شناسایی جمعیت در معرض خطر و طراحی استراتژی‌های نوین در پیشگیری و درمان این نوع بیماری‌ها می‌گردد.

سپاسگزاری

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و گروه ژنتیک پزشکی این دانشگاه علی‌الخصوص مدیر محترم گروه جناب آقای دکتر علی‌حسین صابری کمال تشکر و قدردانی را بنمایند.

References

1. Castro-Giner F, Kauffmann F, De Cid R, Kogevinas M. Gene-environment interactions in asthma. *Occup Environ Med*. 2006;63(11):776-86.
2. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 1999;402(6760):5-11.
3. Lee J-U, Kim JD, Park C-S. Gene-environment interactions in asthma: genetic and epigenetic effects. *Yonsei Med J*. 2015;56(4):877-886.
4. Varmaghani M, Farzadfar F, Sharifi F, Rashidain A, Moin M, Moradi-Lakeh M, et al. Prevalence of Asthma, COPD, and Chronic Bronchitis in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(2):93-104.
5. Mukherjee AB, Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. *J Biol Chem*. 2011;286(38):32883-32889.
6. Ghaffari J, Aarabi M. The prevalence of pediatric asthma in the Islamic Republic of Iran: A review and meta-analysis. *Journal of Pediatrics Review(JPR)*. 2013;1(1):2-11.
7. Heidarnia MA, Entezari A, Moein M, Mehrabi Y, PourpakZ. Prevalence of asthma symptom in Iran: a meta-analysis. *Research in Medicine*. 2007;31(3):217-225.
8. Hassanzadeh J, Mohammadbeigi A, Moussavizadeh A, Akbari M. Asthma prevalence in Iranian guidance school children, a descriptive meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2012;17(3): 293-297.
9. Shakurnia A, Assar S, Afra M, Latifi M. Prevalence of asthma among schoolchildren in Ahvaz, Islamic Republic of Iran/ Prevalence de l'asthme chez les élèves d'Ahvaz (Republique islamique d'Iran). *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2010;16(6):651.
10. Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB. An understanding of the genetic basis of asthma. *Indian J Med Res*. 2011;134(2):149-161.
11. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J*. 2015;2.
12. Sengler C, Lau S, Wahn U, Nickel R. Interactions between genes and environmental factors in asthma and atopy: new developments. *Respir Res*. 2001;3(1):7.
13. Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect*. 2000;108(Suppl 3):475-482.
14. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325(15):1067-1071.
15. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol*. 2010; 11(7): 577-584.
16. Oettgen HC, Geha RS. Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107:429-440.
17. Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(9):721-732.
18. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma—bronchial

- hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med*. 1995; 333(14): 894-900.
19. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Brit J Clin Pharmacol*. 1996;42(1):3-10.
 20. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*. 2010;690(1):24-39.
 21. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):169-182.
 22. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(12):978-988.
 23. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*. 2006;7(2):95-100.
 24. Thomsen SF, Van Der Sluis S, Kyvik K, Skytthe A, Backer V. Estimates of asthma heritability in a large twin sample. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1054-1061.
 25. Mahdi B, Mahesh P, Mysore RS, Kumar P, Jayaraj B, Ramachandra NB. Inheritance patterns, consanguinity & risk for asthma. *Indian J Med Res*. 2010; 132:48-55.
 26. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1):230-236.
 27. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*. 2011;242(1):10-30.
 28. Kumar A, Ghosh B. Genetics of asthma: a molecular biologist perspective. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7:7.
 29. Bermanian MH, Arshi S, Nabavi M. Food-induced Allergic Rhinitis. *Journal of Pediatrics Review*. 2013;1(1):53-55.
 30. Farid Hossaini R, Ghaffari J, Ranjbar A, Haghshenas MR, Rafatpanah H. Infections in Children with Asthma. *Journal of Pediatrics Review*. 2013;1(1):25-36.
 31. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier M-H, Boland A, Bousquet J, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med*. 2008;359(19):1985-1994.
 32. Mapp CE. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup Environ Med*. 2001;58(5):354-360.
 33. Balboni A, Baricordi O, Fabbri L, Gandini E, Ciaccia A, Mapp C. Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57. *Eur Respir J*. 1996;9(2):207-210.
 34. Allen M, Heinzmann A, Noguchi E, Abecasis G, Broxholme J, Ponting CP, et al. Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q14. *Nat Genet*. 2003;35(3):258-263.
 35. Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, Pozzato V, Padoan M, Boschetto P, et al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(5):867-872.
 36. Arnaiz NO, Kaufman JD, Daroowalla FM, Quigley S, Farin F, Checkoway H. Genetic factors and asthma in aluminum smelter workers. *Arch Environ Health*. 2003; 58(4): 197-200.

37. Mackay IR, Oliphant RC, Laby B, Smith MM, Fisher JN, Mitchell RJ, et al. An immunologic and genetic study of asthma in workers in an aluminum smelter. *J Occup Environ Med*. 1990;32(10):1022-1026.
38. Young R, Barker R, Pile K, Cookson W, Taylor A. The association of HLA-DR3 with specific IgE to inhaled acid anhydrides. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(1): 219-221.
39. Rushton L. Health impact of environmental tobacco smoke in the home. *Rev Environ Health*. 2003;19(3-4):291-309.
40. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB. Association of Glu 27 β 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet*. 1995; 345(8959): 1213-1214.
41. Weir TD, Mallek N, Sandford AJ, Bai TR, Awadh N, Fitzgerald J, et al. β 2-adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near fatal asthma. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998; 158(3):787-791.
42. Thakkestian A, McEvoy M, Minelli C, Gibson P, Hancox B, Duffy D, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between β 2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):201-211.
43. Shirakawa T, Hashimoto T, Furuyama J, Takeshita T, Morimoto K. Linkage between severe atopy and chromosome 11q13 in Japanese families. *Clinical Genetics*. 1994;46(3):228-232.
44. Fölster-Holst R, Moises HW, Yang L, Fritsch W, Weissenbach J, Christophers E. Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet*. 1998;102(2):236-239.
45. Wilkinson J, Grimley S, Collins A, Thomas NS, Holgate ST, Morton N. Linkage of asthma to markers on chromosome 12 in a sample of 240 families using quantitative phenotype scores. *Genomics*. 1998; 53(3): 251-259.
46. Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel R, Chiu Y-F, Juo S-H, Hizawa N, et al. Dense mapping of chromosome 12q13. 12-q23. 3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2):485-491.
47. McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II. *Psychiatric genetics and genomics*: Oxford University Press; 2004.
48. Ghosh B, Batra J, Sharma S, Kumar A, Sharma M, Chatterjee R, et al. Genetic components of asthma: current status and future goals. *Int Review of Asthma (Japan)*. 2006;8(1):66-88
49. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 1996;273(5281):1516-1517.
50. Rolph MS, Sisavanh M, Liu SM, Mackay CR. Clues to asthma pathogenesis from microarray expression studies. *Pharmac Ther*. 2006;109(1):284-294.
51. Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, Takeda K, Maki T, Miyamoto T, et al. Evidence for linkage between asthma/atopy in childhood and chromosome 5q31-q33 in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1390-1393.
52. Guerra S, Martinez FD. Asthma genetics: from linear to multifactorial approaches. *Annu Rev Med*. 2008; 59:327-341.

53. Malerba G, Pignatti PF. A review of asthma genetics: gene expression studies and recent candidates. *J Appl Genet.* 2005;46(1):93-104.
54. Bossé Y, Hudson TJ. Toward a comprehensive set of asthma susceptibility genes. *Annu Rev Med.* 2007 ; 58: 171-184.
55. Anderson G, Morrison J. Molecular biology and genetics of allergy and asthma. *Arch Dis Child.* 1998;78(5):488-496.
56. Kumar A, Ghosh B. A single nucleotide polymorphism (A→ G) in intron 3 of IFN γ gene is associated with asthma. *Genes Immun.* 2008;9(4):294-301.
57. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:821-852.
58. Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, Suzuki S, Matsukura S, Kokubu F, et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):795-801.
59. Chatterjee R, Batra J, Ghosh B. A common exonic variant of interleukin21 confers susceptibility to atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148(2):137-146.
60. Boulet L-P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(3):371-378.
61. Elias JA. Airway remodeling in asthma: unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 2):S168-S171.
62. Warner SM, Knight DA. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8(1):44-48.
63. Holloway JW, Arshad SH, Holgate ST. Using genetics to predict the natural history of asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(2):200-209.
64. Aierken H, Wang J, Wushouer Q, Shayhidin E, Hu X, Syed I, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta analysis. *Clin Respir J.* 2013; 8(1): 108-115.
65. Bijanzadeh M, Ramachandra NB, Mahesh P, Mysore RS, Kumar P, Manjunath B, et al. Association of IL-4 and ADAM33 gene polymorphisms with asthma in an Indian population. *Lung.* 2010; 188(5):415-422.
66. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006; 38(4):441-446.
67. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006; 38(3):337-342.
68. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol.* 2012; 132(3):949-963.
69. Lilly CM. Diversity of asthma: evolving concepts of pathophysiology and lessons from genetics. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(Suppl 4):S526-S531.
70. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104(6):1139-1146.

71. O'Byrne PM, Inman MD. Airway Hyperresponsiveness. Chest. 2003; 123(3Suppl):411S-416S.