Review

Allergic asthma and transcription factors "Tbet, Gata3"

Atieh Rafatmanesh[1], Saeid Abedian- kenari[1*], Javad Ghaffari[2]

1. Departmentof Immunology, Immunogenetics Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
2. Department of Pediatrics, Faculty of medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk

(Received 10 January 2014; Accepted 17 February 2014)

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease characterized by eosinophilic inflammation and airflow obstruction. More than 300 million people suffer from this disease and its prevalence is increasing. Common symptoms of asthma are wheezing, coughing and shortness of breath. Many studies have shown that T cell activity can be related by severity of asthma, degree of narrowing of airways and eosinophil response. The atopic individuals with asthma, immune response are mainly Th2 (T helper) type while the non-atopic individuals are predominantly Th1 (T helper1) type. Th2 immune response is associated with increased interleukin 4, 5 and 13 that will be found more frequently in patients with asthma. Immune response with excellence Th1 is abundance INF-γ and IL-2. An imbalance between Th1 and Th2 got involved in atopic and asthma diseases. Specific transcription factors such as T-bet and GATA-3 is involved in the differentiation of TH0 to Th1 and Th2. GATA-3 is a transcription factor that regulates the expression of Th2. In contrast, T-bet regulates the differentiation of Th1. These expression factors regulate Th1/Th2 balance and allergic response. This paper is an overview of asthma, associated genes, and new treatment and prevention methods based on T-bet and GATA-3.

Keywords: Asthma, GATA-3, T-bet

J Clin Exc 2014; 2(1): 99-115 (Persian).

مجلـه تعـالـی بـالینی
آموزشی- پژوهشی
دوره دوم شماره ۱ (۱۱۵-۹۹)

آسم آلرژیک و فاکتورهای نسخه برداری Tbet, Gata3

عطیه رفعت منش[۱]، سعید عابدیان کناری[۱*]، جواد غفاری[۲]

چکیده

آسم بیماری التهابی مزمن با مشخصه التهاب ائوزینوفیلی و انسداد راههای هوایی است. بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر دنیا از این بیماری رنج برده و آمار آن در حال افزایش است. شایع ترین علائم این بیماری شامل خس خس سینه، سرفه و تنگی نفس می باشد. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که فعالیت سلول های T (T cell) می تواند با شدت آسم، درجه تنگی مجاری هوایی و پاسخ ائوزینوفیلی مرتبط باشد. درافراد اتوپیک مبتلا به آسم، پاسخ ایمنی عمدتا از نوع Th2(T helper 2) است در حالی که در افراد غیر آتوپیک پاسخ ایمنی غالبا از نوع Th1 (T helper 1) می باشد. بروز پاسخ ایمنی به صورت Th2 همراه با افزایش اینترلوکین های ۴، ۵ و ۱۳خواهد بود که در بیماران مبتلا به آسم به فراوانی یافت می شوند، در حالی که درپاسخ ایمنی با برتری Th1، اینترفرون گاما (γ) و اینترلوکین-۲ از فراوانی بیشتری برخوردار هستند. عدم تعادل میان Th1 و Th2 درافزایش بروز بیماری های اتوپیک دخیل است. فاکتورهای نسخه برداری خاصی از جمله T-bet و GATA-3 در تمایز Th0 به Th1 و Th2 نقش دارند. GATA-3 یک فاکتور نسخه برداری است که تنظیم کننده بیان Th2 می باشد. در مقابل T-bet تنظیم کننده تمایز Th1 است. بیان این فاکتورها (T-bet، GATA-3)، تعادل Th1/Th2 و پاسخ آلرژیک را تنظیم می کند. مقاله حاضر مروری بر آسم و ژنهای مربوطه، روشهای درمانی نوین بر اساس فاکتورهای T-bet و GATA-3 و پیشگیری از آن می باشد.

واژه‌های کلیدی: آسم ، GATA-3، T-bet

مقدمه

آسم آلرژیک مجموعه ای از اختلالات است که به وسیله درجات متغیری از تنگی برونش، افزایش حساسیت، التهاب و تغییرات مجاری هوایی مشخص می گردد(۱ و ۲). بیماری آسم اغلب از دوران کودکی شروع می شود و در بیشتر موارد سطح سرمی IgE (Immunoglobulin E) توتال و IgE اختصاصی افزایش می یابد(۳). عوامل محیطی همچون آلرژن ها، ویروسها و تماسهای شغلی می توانند باعث تغییر سیر بیماری شوند. در کشورهای صنعتی و توسعه یافته کاهش تماس با عوامل عفونی در دوران کودکی با افزایش آسم آلرژیک ارتباط نسبتا مستقیم دارد (فرضیه بهداشت)(۴).

۱. گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
*. نویسنده مسئول: ساری، کیلومتر ۱۷ جاده دریا، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی
E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۲/۱۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۱/۲۸

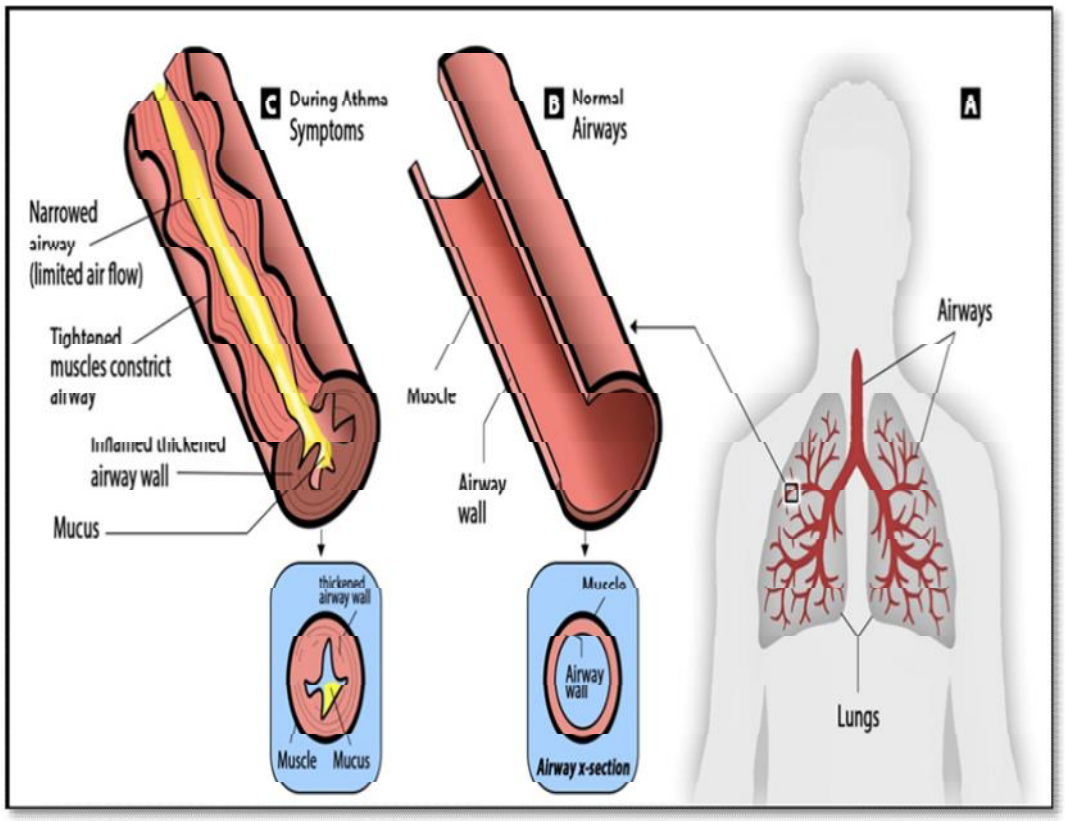
بیماری آسم از نظر علائم بالینی به چند گروه تقسیم می شود که شامل آسم خفیف، متوسط و شدید است. از علائم بالینی آسم متوسط، هیپرپلازی و هیپرتروفی ماهیچه های صاف برونش، هیپرپلازی گابلت سل ها، ریزش سلول های پوششی مجاری هوایی و از بین رفتن غشای پایه می باشد(۶، ۵)، در حالی که از علائم آسم شدید می توان به ارتشاح لنفوسیت های فعال شده، ماست سل ها، ائوزینوفیل های دگرانوله شده، ضخیم شدن غشای پایه و انسداد لومن به وسیله موکوس اشاره نمود(۷). مکانیسم های ایمونولوژیک آسم در سال ۱۹۸۶ ابتدا در موش و سپس در انسان کشف شدند. در انسان انواع متفاوتی از $T\ CD4^+$ وجود دارد که از مهم ترین آن ها می توان به (T helper1) Th1 و (T helper2) Th2 اشاره کرد که تفاوت اصلی بین این دو، در سایتوکاین های تولید شده توسط آنها می باشد(۹، ۸). با ورود آنتی ژن و تحریک گیرنده های سطح سلول های T، این سلول ها می توانند به سمت Th1 و Th2 تمایز پیدا کنند؛ درنتیجه این سلول ها نقش مهمی در ایمنی اکتسابی ایفا می کنند. سلول های Th1 با تولید (γ Interferon) IFN-γ در مبارزه علیه پاتوژن های داخل سلولی و Th2 با تولید اینترلوکین های ۴، ۵ و ۱۳ در مبارزه علیه پاتوژن های خارج سلولی اهمیت دارند. سلول های Th1 دربسیاری از بیماری ها از جمله بیماری های اتوایمیون و سلول های Th2 در بیماری های آلرژیک و آسم دخیل هستند(۱۰). پس فاکتورهای نسخه برداری این دو سلول یعنی T-bet و GATA-3نیز از اهمیت ویژه ای برخوردارند که در پایین به تفضیل در مورد آن توضیح داده می شود. آلرژنهای اختصاصی Th2 باعث فعال شدن لنفوسیت های B، تولید IgE ، فعال شدن ائوزینوفیل ها و سلول های فیبروبلاست، آزاد شدن کموکاین ها، لوکوترین ها، مولکول های اتصالی و درنهایت ایجاد التهاب می گردند (۱۲، ۱۱). اینترلوکین های ترشح شده توسط Th ها می توانند تولید IgE توسط لنفوسیت های B را کنترل نمایند.

مواد روش ها

کلید واژه های asthma ،T-bet ،GATA-3 در پایگاههای Pubmed ،SID ،Google scholar و Science Direct مورد جستجو قرار گرفت. از منابع و کتب انگلیسی در مورد آسم نیز استفاده شد. در این جستجو، ۴۰ مقاله از سالهای ۱۹۸۶ تا سال ۲۰۱۴ جمع آوری شد که در نهایت ۱۵ مقاله در مورد آسم و ۱۰ مقاله درمورد دو ژن T-bet و GATA-3 مورد بررسی قرار گرفت.

تعریف بیماری

کلمه "ASTHMA" برگرفته از زبان یونانی و به معنای تنگی نفس می باشد(۱۳). آسم بیماری مزمنی است که به واسطه علائم متغیری از جمله انسداد مجاری هوایی و التهاب برونش مشخص می گردد (۱۴). مجاری هوایی در افراد مبتلا به آسم، مجاری هوایی دچار التهاب، تورم و حساسیت شده و به برخی از مواد استنشاقی واکنش شدیدی نشان می دهند. با بروز واکنش، عضلات صاف اطراف مجاری هوایی منقبض شده و راههای هوایی متورم و باریکتر می شود که باعث نفوذ کمتر هوا به داخل ریه ها می شوند. با شروع این علائم سلول های مجاری هوایی آغاز به ترشح موکوس می کنند؛ موکوس مایع غلیظی است که موجب محدود کردن مجاری هوایی می شود. در نهایت این واکنش ها منجر به بروز بیماری آسم می شوند (۱۵). تشخیص آسم معمولا براساس علائم بالینی است و با انجام تست اسپیرومتری اثبات تشخیص بیماری صورت می گیرد(۱۶).



شکل شماره ۱: شکلA محل ریه ها و مجاری هوایی را در بدن نشان می دهد، شکل B سطح مقطع یک مجاری هوایی طبیعی را نشان می دهد و شکل C مقطعی از مجاری هوایی در آسم را نشان می دهد (۱۵).

اپیدمیولوژی آسم

شیوع آسم از سال ۱۹۷۰ به طور قابل توجهی رو به افزایش است. در سال ۲۰۰۱ حدود ۲۳۵ تا ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به این بیماری مبتلا بودند (۱۷). طبق آمار سازمان بهداشت جهانی(WHO)، تعداد بیماران آسمی در کل دنیا ۳۰۰ میلیون نفر است و انتظار می رود تا سال ۲۰۲۵ به ۴۰۰ میلیون نفر نیز برسد. این بیماری سالانه موجب مرگ ۲۵۰۰۰۰ نفر می شود. به عنوان مثال در مطالعاتی که در ایالات متحده انجام شده، ۲۳ میلیون نفر از بیماری آسم رنج می برند که ۷ میلیون نفر از آن ها کودکان هستند (۱۸)، به علاوه حدود ۲۰ میلیون آمریکایی دچار آسم بوده که ۵۰ درصد از موارد آن را "آسم آلرژیک" تشکیل می دهد (۱۹). بر طبق آمارگیری که در سال ۱۳۸۶ صورت گرفت، میانگین شیوع آسم در ایران ۱۳/۱۴٪ است که بالاتر از میانگین جهانی است (۲۰).

علائم و نشانه های بیماری آسم

شایع ترین علائم بیماری آسم خس خس سینه، تنگی نفس و سرفه کردن می باشد، از علائم دیگر می توان به تنگی نفس قبل و بعد از انجام حرکات ورزشی ، قطع شدن تنفس که نیازمند درمان های پزشکی و استفاده از اسپری هوا باشد، و نیز باز ماندن از فعالیت به خاطر تنگی نفس و مشکلات تنفسی اشاره کرد (۲۱ و ۲۲). برخی از افراد مبتلا به آسم ممکن است علائم بالینی را نداشته باشند ولی معمولا در پاسخ به محرک ها، این علائم ممکن است بروز و تداوم یابد (۲۳) .علائم بیماری آسم معمولا در صبح زود، شب ها، تمرینات ورزشی و سرما می تواند ایجاد یا تشدید شود(۲۴).

علل آسم

عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز بیماری آسم نقش مهمی دارند (۲۵و۲۶). این عوامل بر شدت آسم تاثیر می گذارند (۲۷). یافته های اخیر حاکی از آن است که تغییرات Epigenetic (فاکتور های ارثی مرتبط با توالی DNA) و تغییر در سبک زندگی باعث افزایش شیوع آسم می شود(۲۸).

عوامل محیطی: آسم آلرژیک شایع ترین بیماری مزمن دستگاه تنفس است که در اثر برهمکنش با واسطه IgE به تعدادی از آلرژن ها ایجاد می شود. شایع ترین این آلرژن ها، مایت ها (Mite)، سوسک حمام، حیوانات خانگی (سگ و گربه)، کپک ها و گرده گیاهان است(۲۹). بسیاری از عوامل محیطی مانند آلودگی هوا ومواد شیمیایی از قبیل سیگار کشیدن در دوران بارداری و پس از زایمان، آلودگی ناشی از ترافیک و یا سطح بالای ازون(۲۲)، ترکیبات آلی فرار مانند فرمالدهید(۳۰)، فتالاتهای موجود در پلی وینیل کلراید (PVC) (۳۱ و۳۲) و سطح بالای اندوتوکسین ها (۳۳) با شدت و توسعه حمله های آسم در ارتباط می باشند. لازم به ذکر است Rhinovirus و Syncytial virus ها از جمله ویروس هایی هستند که می توانند در افزایش بروز بیماری آسم موثر باشند(۳۴).

فرضیه بهداشت(Hygiene hypothesis): فرضیه بهداشت اولین بار توسط David P. Strachan ارائه شد. طبق این نظریه شرایط بهداشتی جامعه به ویژه در اوایل دوران کودکی در بروز بیماری آسم موثر شناخته شده است. پاکیزگی محیط زندگی و کاهش برخورد با عوامل عفونی در زمان نوزادی همراه با مصرف زود هنگام آنتی بیوتیک ها جهت درمان بیماریهای خفیف موجب کاهش تماس بدن با آنتی ژن های میکروبی و تحریک سلولهای Th1 شده که نهایتا می تواند موجب عدم پایداری در تعادل وضعیت Th2 شوند. مطالعات اپیدمیولوژیک در اروپا و آفریقا بیانگر این مطلب است که زندگی در مناطق روستایی و کشاورزی به دلیل افزایش برخورد با باکتریها می تواند منجر به محافظت در برابر بیماری های اتوپیک گردد. به نظر می رسد وقوع عفونت های باکتریال و ویروسی در دوران نوزادی و اوایل کودکی مانع از پیدایش بیماری های آلرژیک از جمله آسم در دوران بزرگسالی شوند (۳۵و۳۶).

زایمان هایی که به صورت سزارین انجام می شوند احتمال بروز بیماری آسم را ۲۰-۸۰ درصد افزایش می دهند، دلیل این امر می تواند عدم برخورد نوزاد با باکتری های غیر بیماریزایی باشد که در کانال زایمان وجود دارند (در زایمان طبیعی نوزاد هنگام عبور از کانال زایمان می تواند این باکتری ها را کسب کند)(۳۷). در نهایت این طور می توان نتیجه گیری کرد که رابطه نسبتا مستقیمی بین آسم و سطح بهداشت، وضعیت رفاه جوامع و یا زندگی شهرنشینی وجود دارد(۳۸).

عوامل ژنتیکی: هیچ تردیدی درباره نقش عوامل ژنتیکی در بروز آسم وجود ندارد، به طوری که سابقه خانوادگی یکی از عوامل مهم برای ابتلا به آسم می باشد و اگر یکی از دوقلوی همسان به این بیماری مبتلا شود، احتمال ابتلای بیماری در فرد دیگر حدود ۲۵ درصد است(۳۹). بررسی های خانوادگی در زمینه ژن های موثر در بروز این بیماری، نواحی کروموزومی متعددی را مشخص کرده که با آتوپی، افزایش میزان IgE و افزایش واکنش های مجاری هوایی همراه اند. شواهدی از ارتباط عوامل ژنتیکی با افزایش سطح IgE تام سرم، آسم و آتوپی، با کروموزوم های 5q ، 11q و 12q در شماری از جمعیت های پراکنده در جهان مشاهده شده است. در قسمت های درونی این نواحی، ژن های بسیار مهمی وجود دارند که در اختلالات ویژه آسم موثراند. مثلا کروموزوم 5q یا 5q-31-q33 تولید مجموعه ای از سیتوکاین ها را از قبیل اینترلوکین های ۴، ۵ ، ۹ و ۱۳ بر عهده دارد. کروموزوم 6P حاوی مناطقی است که در بروز آنتی ژن و تنظیم پاسخ التهابی

موثر است(۴۰). برخی از عوامل ژنتیکی تنها در صورتی موجب آسم می شوند که با عوامل محیطی خاص ترکیب شوند (۲۵) مثلا پلی مورفیسم یک نوکلئوتید خاص در ژن CD 14 و قرار گرفتن در معرض اندوتوکسین باکتری ها باعث بروز آسم می شود. در این موارد خطر ابتلا به آسم از طریق ژنتیک و سطح اندوتوکسین تعیین می شود(۴۱). در جدول شماره ۱ ژن های مرتبط با آسم که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته اند، ذکر شده است.

جدول شماره ۱: در این جدول ژن های مرتبط با آسم که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته ، نام برده شده است (۴۲).

CHIA	COX2	KCNS33	NAT2	GSTM1	IL4
VCAM1	AGT	ACP1	DEFB1	IL10	IL13
CLCA1	HMNT	IL1RN	TLR4	CTLA4	CD14
DAP3	STAT4	IL1A	C5	SPINK5	ADRB2
SELP	CCR3	IL1B	GATA3	LTC4S	HLA-DRB1
CHRM3	TLR9	DPP10	ALOX5	LTA	HLA-DQB1
ST2	IL8	CCR5	CRTH2	GRPA	TNF
ICOS	EDNRA	IL5RA	IL18	NOD1	FCER1B
IL-8RA	UGRP1	TLR6	AICDA	CC16	IL14RA
MUC7	EDN1	TLR10	VDR	GSTP1	ADAM3
PGDS	IKAP	TLR2	IFNG	STAT6	STAT3
IL15	FLAP	CSF2	PHF11	NOS1	ITGB3
IRF2	MCP1	IL5RA	CYSLTR2	CCL5	ACE
IRF1	IFNGR2	IL12B	TCRA/D	TBXA2R	EDN1
IL3	IL13RA1	TIM1	CMA1	TGFB1	IFNGR1
CYFIP2	AACT	TM3	PTGDR	MIF	CCL24
SDF1	IL12RB1	HLA-G	CARD15	CCL26	PAFAH
C3AR1	SSCE	HLA-DQA1	NOS2A	CFTR	TBX21
PTGER2	TIMP1	HLA-DPB1	CRHR1	NOS3	C3
CXCR3		TAP1	CCL11	GSTT1	

درمان آسم

درمان علائم حاد آسم معمولا با داروهای استنشاقی کوتاه اثر از نوع بتا آگونیست مانند سالبوتامول و کورتیکواستروئیدهای خوراکی می باشد، اما در حملات شدیدتر آسم ممکن است لازم باشد از کورتیکواستروئیدهای خوراکی و یا داخل وریدی، سولفات منیزیم استفاده شود (۴۳). در موارد مزمن از داروهای نگه دارنده مثل کورتیکواستروئیدهای استنشاقی استفاده گردد (۴۴). علاوه براین، ممانعت از برخورد با آلرژن ها و محرک ها در کنترل علائم بیماری کمک می کند.

بیماری های مرتبط

شیوع آسم با برخی از بیماری ها مانند رینیت آلرژیک(۴۵)، سینوزیت، ریفلاکس مری به معده (Gastroesophageal Reflux Disease: GERD)، آپنه انسدادی خواب (Obstructive Sleep Apnea: OSA)، اختلالات هورومونی و روانی مرتبط است. از شایع ترین بیماری های یا اختلالات مرتبط با آسم می توان به عفونت های جزیی ، افسردگی ، فشار خون بالا، سرطان، اریتمی قلبی، نارسایی احتقانی قلب و بیماری های دژنراتیو مفصل، بیماری های ایسکمیک قلبی، عروق مغزی و بیماری مزمن انسداد ریه (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) اشاره کرد (شکل شماره ۲). در مجموع ۶۰ درصد از بیماران یکی از این اختلالات را دارند و ۱۲درصد از بیماران حداقل ۳ تا از این اختلالات را دارند(۴۶). مشکلات عصبی بین ۱۶ تا ۲۵ درصد و اختلالات خلق و خوی در ۱۴ تا ۴۱ درصد موارد رخ می دهند(۴۷). با این حال مشخص نیست که آیا آسم باعث مشکلات عصبی می شود یا مشکلات عصبی منجر به آسم می گردند(۴۸).

نقش T Cell در آسم

در پاسخ به انواع پاتوژن ها، سلولهای $T\ CD4^+$ نقش اساسی دارند که باعث هدایت به سمت ایمنی وابسته به سلول Th1 و ایمنی هومورال (Th2) می شوند. سلولهای Th را می توان بر اساس سیتوکاین های تولیدی آنها به چندین دسته مجزا طبقه بندی کرد(۴۹). پاسخ این دو رده به صورت یک تعادل نسبت (Th1/Th2 ratio) بوده و این دو می توانند بر یکدیگر اثر تنظیمی داشته باشند. لنفوسیت های Th1 تولید کننده سایتوکاین های IFN-γ و IL-2 و ^{T}NF (Tumor Necrosis Factor) بوده و ایمنی وابسته به سلول (Cell Mediated Immunity) را پیش می برند(۵۰). در حالی که لنفوسیت های Th2 تولید کننده اینترلوکین های IL-

4 ، IL-5 ، IL-6 و IL-13 می باشد و این سایتوکاین ها القای CMI را مهار کرده و ایمنـــی هومـــورال را پیش می برند. Th1 در پاسخ به آنتی ژن های داخل سلولی فعال شـده و می تواند IFN-γ تولید کند. IFN-γ عملکرد های متفاوتی می تواند داشته باشد از جمله:

۱. پاتوژن های داخل سلول همچون ویروس ها، انگل ها مانند لیشمانیا ماژور، قارچ ها، پرتوزوا و تعدادی از باکتری های داخل سلولی از قبیل لیستریا منوسیتوژن را از بین می برد.

۲. ماکروفاژ را برای بیان INOS : Inducible Nitric Oxide Synthase و فاکتورهای دیگر حذف کننده پاتوژن های داخل سلولی تحریک کرده و Killing (کشتن) را افزایش می دهد(۵۱).

۳. در انسان باعث می شود لنفوسیت B به سمت تولید(Immunoglobulin G) IgG 1 و IgG3 پیش برود.

سلولهای Th2 پاکسازی پاتوژن های خارج سلولی همچون برخی کرم ها (Helminthes) و باکتری های خارج سلولی را بر عهده دارند، Th2 مسئول واکنش های آلرژیک بوده که در نهایت می تواند منجر به آسم شود(۵۲ و۵۳). IL-4 تولیدی توسط Th2 یکی از تنظیم کننده های واکنش های ایمنی با واسطه IgE، ماست سل و ائوزینوفیل است. نقص ژن IL-4 در موش منجر به عدم پاسخ Th2 و یا عدم تولیـــد IL-5 و IL-13 می شود، به علاوه سطح سرمی IgG و IgE نیز در موش کاهش می یابد (۵۴و۵۵). بنابراین می توان نتیجه گیری کرد که IL-4 نقش اساسی در واکنش های التهابی به واسطه ائوزینوفیل و IgE و همچنین تمایز T Cell به سمت Th2 دارد. پیام های فرستاده شده به وسیله TCR و سایتوکاین ها برای تمایز Th لازم است. فاکتورهای نسخه برداری همچون STAT-4 (Signal Transducer and Activators of Transcription) و T-bet (جهت تمایز Th1) ، STAT-6 و GATA-3 (جهت تمایز Th2) ضروری می باشد(۵۶).

نقش GATA-3 در تمایز Th-2

GATA-3 (GATA binding protein 3) یک فاکتور نسخه برداری مهم برای تمایز Th2 است. GATA-3 فاکتور نسخه برداری متعلق به خانواده GATA است که با سکانس های خاصی از DNA (ATGATAAG) باند می شـــود، این خانواده دارای ۶ عضو در پستانداران است و به دو دسته هماتوپوئتیک (GATA-1 to GATA-3) و غیر هماتوپوئتیک (GATA-4 to GATA-6) تقسیم می شود(۵۶).

GATA-3 در سلولهای هماتوپوئتیک، سلولهای کلیه و سیستم عصبی وجود دارد (۵۷ و۵۸). با استفاده از راهبرد حذفی (Knock Out Strategy) در موش مشخص شده GATA-3 به همان میزان که برای توسعه تیموسیت ها لازم و ضروری است برای رشد و نمو جنینی نیز لازم است (۵۷). علاوه بر موارد ذکر شده GATA-3 تنظیم کننده تمایز سلولهای اپیتلیال مجرای غدد پستانی است(۵۹). براسـاس تحقیقات انجام شـــده GATA-3 می تواند یکی از ســـه ژن جهـش یافته در بیـــش از ۱۰ درصد سرطان های پستان باشد(۶۰).

زمان طولانی تصور می شد که مهم ترین نقش GATA-3 تنظیم بیان ژن سایتوکاین ها در سلول های T است، به عنوان نمونه در ابتدا تصور می شد که تنظیم کننده بیان IFN-γ در Th1 است، اما مطالعات بعدی نشان دادند که GATA-3 منجـر به تمایز ســـلولهای Th2 می شود (۶۳-۶۱). اولین بار Zheng & Felavell نقش مهم GATA-3 را در توسعه سلولهای Th2 نشان دادند، آن ها کشف کردند در طی تمایز سلول های Th2 ،GATA-3 به طور انتخابی تنظیم مثبت می شود ولی این اتفاق برای سلولهای Th1 رخ نمی دهد. همچنین کاهش سطح پروتئین های GATA-3 با کاهش بیان سایتوکاین های Th2 همراه است (۶۱). Ray و همکارانش نقش مهم GATA-3 در اتصال با پروموتر IL-5 را نشان داده اند(۶۴)، آن ها مشخص کردند که GATA-3 در سلول های Th2 بیان شده و در بیان IL-5 نیز نقش دارد(۶۵).

شکل شماره ۲: برخی از بیماری ها و اختلالات مرتبط با آسم (۴۶).

ABPA: Allergic Bronchopulmonary Aspergilosis; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GERD: Gastroesophageal Reflux Disease; OSA: Obstructive Sleep Apnea

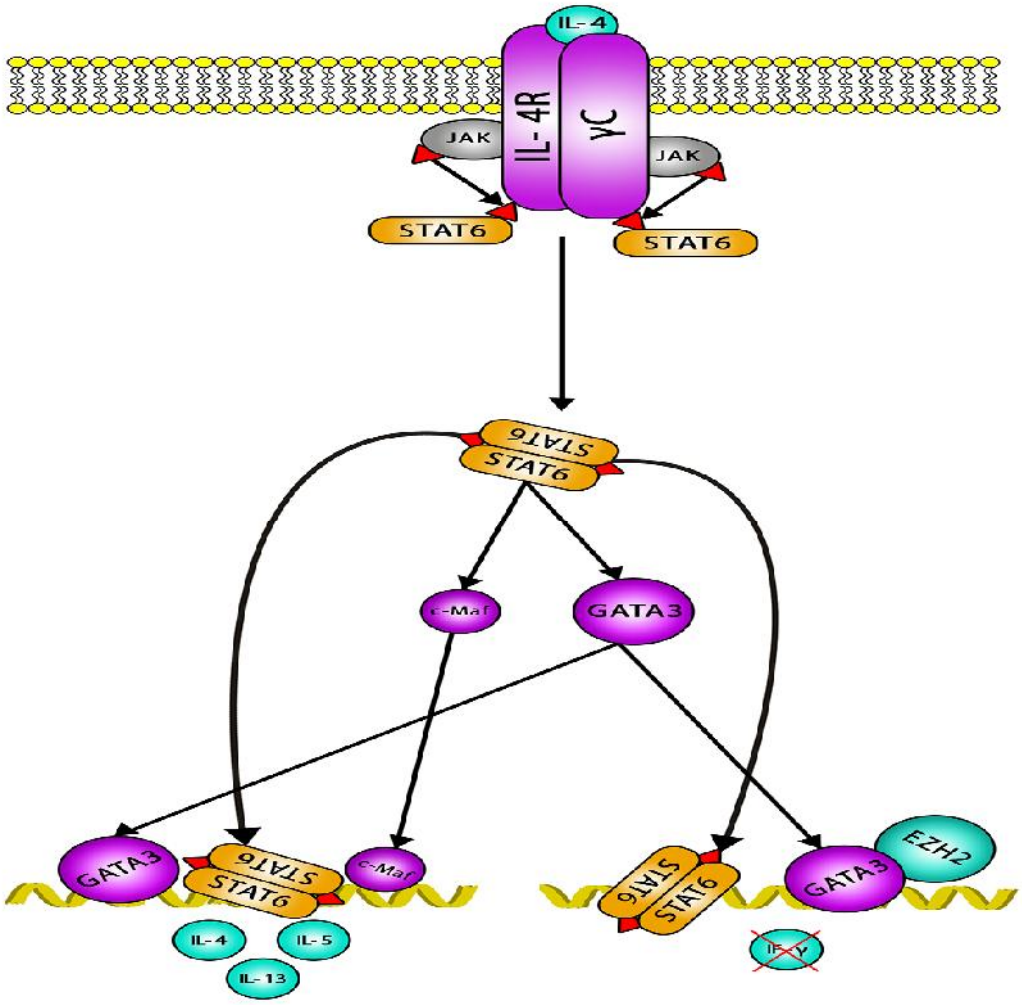
درموشهای ترانس ژنیک افزایش GATA-3 در سلول های $T\ CD4^+$ موجب افزایش بیان سایتوکاین های Th2 می شود. برای بیان GATA-3 در سلولهای Th2 به STAT-6 نیاز است(۶۶).

نقش GATA-3 در توسعه IL-4

IL-4 یکی از سایتوکاین های اصلی در توسعه Th2 می باشد (۶۷ و۶۸). سلولهایی مانند ماست سل، بازوفیل، NK1.1+/CD3+ T (NKT) Natural Killer T Cell cells و سلول های T می توانند IL-4 را ترشح کنند. گیرنده IL-4 یک هترودایمراست که از یک زیر واحد اختصاصی به نام IL-4Rα و یک زیر واحد به نام IL-4Rγ تشکیل شده است(۶۹). دومین های سیتوپلاسمی IL-4R با Jak-1 (Janus kinase) و Jak-3 (مسیر های انتقال پیام سایتوکاین ها) مرتبط است، بعد از اتصال IL-4 به گیرنده خود، فسفریله و فعال شدن Jak-1 و Jak-3 صورت می گیرد، Jak-1 و Jak-3 فسفریله، زیر واحدهای IL-4R را فسفریله می کنند(۷۰ و ۷۱) و این گیرنده های فسفریله می توانند باعث فعال شدن خانواده STAT شوند، STAT-6 فعال شده به صورت دایمر است و در صورت فعال شدن وارد هسته شده و نسخه برداری از ژنهای خاص Th2 را آغاز می کند. به عبارت دیگر می توان گفت، STAT-6 واسطه مرکزی بوده که از طریق IL-4 باعث تمایز Th2 می شود (شکل شماره ۳) (۷۲ و ۷۳). اهمیت این موضوع را می توان به واسطه موش هایی با نقص STAT-6 و IL-4 توضیح داد، بدین معنی که در موشهای با نقص IL-4 پاسخ Th2 ضعیف شده و تولید IL-5 و IL-13 نیز کاهش می یابد (۵۴ و ۵۵). به علاوه نقص STAT-6 باعث عدم تمایز Th2 شده و درنتیجه تیتر IgE کاهش می یابد (۷۴ و ۷۵).

T-bet و تنظیم رونویسی سیتوکاین های Th1

T-bet عضوی از خانواده T-box (فاکتورهای نسخه بردار) می باشد که شامل ۲۰۰ اسید آمینه محافظت شده است که به عنوان سکانس های DNA در نظر گرفته می شوند. در موش ۹ ژن T-box شناسایی شده است که شامل T-box 1-6 ، T-box 9، T-box 10 و Tbr است.



شکل شماره ۳: STAT-6 منجر به بیان GATA-3 شده که واسطه تولید IL-4، IL-5 و IL-13 است؛ به علاوه با EZH2 که باعث خاموشی ژن IFN-γ می شود مرتبط است (۷۶).

T-bet (T-BEX 21) عضو جدیدی از خانواده ژنی T-box می باشد که قبلا (T-box transcription Tblym (factor expressed in lymphocytes نامیده می شد، T-bet به وسیله Szabo و همکاران با تجزیه ژن T-BEX 21 موش کشف شد(۷۷). این ژن روی کرموزوم ۱۱ موش و کروموزوم ۱۷ انسان واقع شده است. T-bet منجر به تمایز Th1 از سلول های T اولیه (Naive) می شود (۷۹، ۷۸، ۶۳)، به عبارتی دیگر T-bet یک فاکتور نسخه بردار مخصوص Th1 است که باعث فعال شدن پروموتر ژن IFN-γ و تولید IFN-γ می شود(۸۰). بیان نابجای T-bet در محیط آزمایشگاه منجر به فعال شدن گیرنده های ژن IFN-γ و بیان بیش از حد زنجیره 2β گیرنده IL-12 می شود. به علاوه انتقال T-bet به سلولهای Th2 در حال توسعه باعث القای IFN-γ و ممانعت از تولید سایتوکاین های Th2 می شود. این یافته ها بیانگر نقش و مسئولیت T-bet در تولید سلولهای Th1 از سلولهای T اولیه و تولید IFN-γ است(۷).

آنالیزهای Northern blot نشان داده شده است که T-bet در ریه، تیموس، طحال و سلول های T بیان می شوند. از طریق رنگ آمیزی دوگانه T-bet و

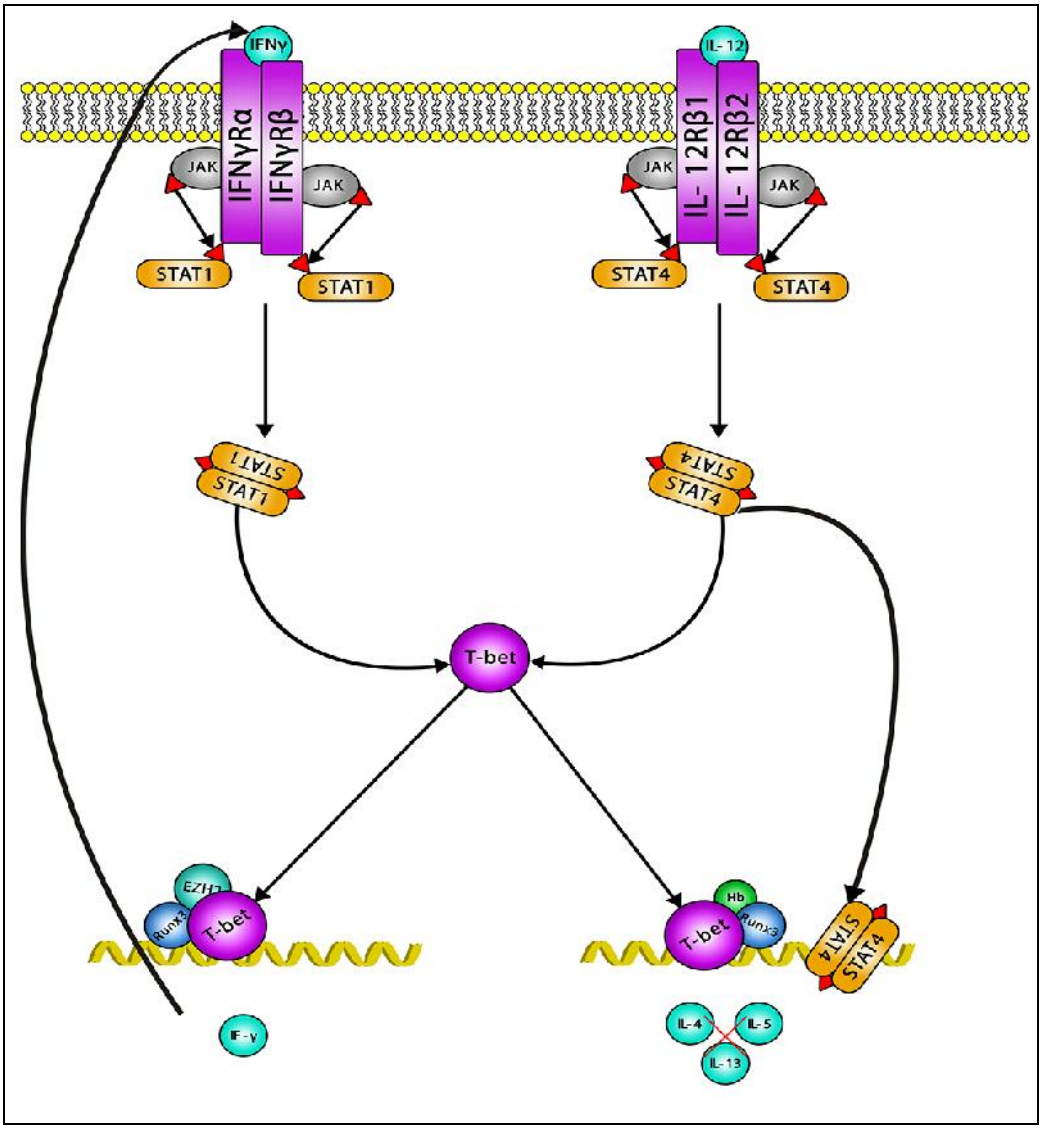
$CD4^+$ در بخش هایی از ریه مشخص شده که حدود ۵۰ درصد ازسلول های بیان کننده T-bet در مجاری هوایی، سلولهای $CD4^+$ هستند. در مطالعات قبلی این نکته به اثبات رسیده بود که رابطه مستقیمی بین گسترش Th2 و شروع آسم وجود دارد و بالعکس کاهش Th1 و نقص در تولید IL-12 منجر به شروع بیماری های آلرژیک می شود(۸۱). ارسال پیام IL-12 از طریق گیرنده آن و فعال شدن STAT-4 است، STAT-4 منجر به القای تولید IFN-γ می شود. از طرف دیگر IL-12 باعث القای نسخه برداری T-bet و تولید پروتئین های عملکردی سلول هایT می شود. فقدان STAT-4 در موش منجر به کاهش بیان T-bet و افزایش میزان Th2 و نهایتا منجر به بیماری های آلرژیک می شود(۸۲). به علاوه STAT-1 و IFN-γ R نیز در بیان T-bet موثر هستند و نقص در هریک از آنها منجر به نقص در بیان T-bet وتمایز Th1 می شود(۸۳). IFN-γ که توسط سلول های دندریتیک (Dendritic cells) و T اولیه تولید شده با اتصال به گیرنده خود باعث القا و فعال شدن STAT-1 و بیان T-bet می شود، T-bet نیز واسطه القای نسخه برداری ژن IFN-γ است. این طور نتیجه گیری می شود که بیان T-bet در طی فعال شدن سلول های T به طور مشخص به STAT-1 و IFN-γ وابسته است درحالی که IFN-γ می تواند به وسیله IL-12 و IL-18نیز القا شود که به طبع خود این دو سایتوکاین به STAT-4 وابسته اند(۸۲). نقص T-bet در موش منجر به عدم توسعه Th1 و عدم تولید IFN-γ و در عوض افزایش تولید سایتوکاین های Th2 می شود(۸۳) . موش هایی که به صورت هتروزیگوت ژن T-bet را دارند و تنها ۵۰ درصد از پروتئین های T-bet را تولید نمی کنند از لحاظ فنوتیپ کاملا مشابه موش های با فقدان کامل T-bet هستند. بازسازی مجاری هوایی یکی از کمپلکس های پیچیده است که در آسم وجود دارد و با افزایش گردش سلول و ماتریکس خارج سلولی در اپی تلیال مزانشیال مشخص می گردد. یک فنوتیپ بازسازی مزمن، فیبروز است که در انسان با افزایش رسوب کلاژن تیپ۳ در غشای پایه مجاری هوایی مشخص می گردد. همچنین در آسم مزمن یک تغییر فیبروبلاستیک در سلولهای مزانشیال اطراف برونش های کوچک و بزرگ وجود دارد. در مجاری هوایی موش های فاقد T-bet، همانند انسان های با آسم مزمن، فیبروز دیده می شود.

افزایش غلظت TGF-β1 در موش های با نقص T-bet به اثبات رسیده است، افزایش TGF-β فیدبک مثبتی است به فقدان T-bet در موش های آزمایشگاهی .βTGF- عمده ترین عامل درگیر در تغییر شکل فیبروبلاست به میوفیبروبلاست در محیط آزمایشگاه با استفاده از پروتئین های فیلامنت همچون اکتین ماهیچه های صاف است. به علاوه سایتوکاین های پروفیبروتیک همچون IL-4 وIL-13 نیز در مایعات برونکوآلوئولار موشهای با نقص T-bet افزایش می یابد. بر خلاف TGF-β1، IL-4 و IL-13 باعث افزایش فیبروز شده اما به تنهایی نمی توانند باعث تغییرات میوفیبروبلاستها در محیط آزمایشگاه شوند، به علاوه ایجاد فیبروز به وسیله IL-13 نیازبه القای TGF-β دارد(۸۴).

سایتوکاین های پیش التهابی همچون TNF-α و IL-5 نیزمی توانند در موشهای با فقدان T-bet افزایش یابند. TNF-α در بیماری های التهابی افزایش می یابد (۸۵). IL-5 فاکتور رشد ائوزینوفیل است و به وسیله ماست سل ها و لنفوسیت ها ترشح می شود و با افزایش IL-5 در موشهای با نقص T-bet ائوزینوفیل ها در مجاری هوایی آزاد می شوند.

استراتژی های درمانی برای بیماری های آلرژیک

فرضیات متعددی در مورد روش های درمانی نوین برای بیماری های آلرژیک و آسم وجود دارد که می توان به تعدادی از آن اشاره کرد. در مجاری هوایی افراد آسماتیک افزایش سایتوکاین های Th2 (التهابی و



شکل شماره٤: IL-12 در تعهد به زیر رده Th1 از طریق گیرنده های خود که به آنتی ژن متصل شده اند و فعالسازی فاکتور نسخه برداری STAT-4، که باعث افزایش تولید IFN-γ می شود، شرکت می کند. IFN-γ فاکتور نسخه برداری STAT-1 را فعال می کند که به نوبه خود بروز T-bet را تحریک می نماید. توانایی IFN-γ برای تحریک بروز T-bet وتوانایی T-bet برای افزایش نسخه برداری IFN-γ یک حلقه تقویتی مثبت را ایجاد می کنند که باعث تمایز سلول های T به سمت فنوتیپ Th1 می گردند(۷۶).

پیش التهابی) همچون IL-5 و IL-4 وIL-13 وجود دارد، یکی از راهبردهای درمانی فروتنظیمی(Down-Regulation) سایتوکاین های Th2 است با استفاده از آنتی بادی یا iRNA (RNA interference) بر علیه این سایتوکاین ها، گیرنده ها و فاکتورهای نسخه برداری که تولید سایتوکاین های Th2 را کنترل می کنند و یا فراتنظیمی (Up-Regulation) سایتوکاین ها و فاکتورهای نسخه برداری که باعث تولید Th1 از T ناآزموده (T Progenitor) می شـــوند، بطوری که می توان برای دست یابی به این هدف از IFN-γ و IL-12 نوترکیب استفاده کرد. راهبرد بعدی استفاده از T-reg است که مهارکننده قوی سیستم ایمنی می باشد (۸۶)، مکانیسم های تولید T-reg از Th2 به طور کامل مشخص نیست اما القا فاکتور نسخه بردار FOX P3 یکی از احتمالات ممکن است. به علاوه IL-10 تولید شده به

وسیله سلول های دندریتیک نیز می تواند در گسترش T-reg از طریق تاثیر روی FOXP3 موثر باشد(۷).

نتیجه گیری

T-bet در بیماران آسمی شدید با علائم بازسازی (Remodeling) مجاری هوایی، کاهش می یابد. نقش T-bet در کنترل ویژگی های بارز آسم همچون HR (Airway Hyperreactivity)، کلاژن های برونشی و تغییر شکل فیبروبلاست ها به اثبات رسیده که در نتیجه T-bet می تواند هدف درمانی دیگری برای داروهای ضد آسم باشد. نتایج مطالعات نشان می دهد که برای درمان بیماری آسم می توان با هدف قرار دادن و اندازه گیری مولکولهای تنظیم ایمنی همچون GATA-3،foxp3 و T-bet با کاهش سایتوکاین های Th2 و افزایش سایتوکاین های Th1 اهداف درمانی تازه ای را ترسیم نمود.

References

1. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. Nature. 1999;402(6760 Suppl):B2-4.
2. Drazen JM. Asthma and the human genome project: summary of the 45th Annual Thomas L. Petty Aspen Lung Conference. Chest. 2003;123(3 Suppl):447S-9S.
3. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R, 3rd. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. Pediatrics. 1988;81(1):1-7.
4. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. Nat Rev Immunol. 2002; 2(2):132-8.
5. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(2):565-72.
6. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(5):1505-10.
7. Finotto S, Glimcher L. T cell directives for transcriptional regulation in asthma. Springer Semin Immunopathol. 2004;25(3-4):281-94.
8. Coffman RL, Carty J. A T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon-gamma. J Immunol. 1986;136(3):949-54.
9. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chretien I, Tiri A, Macchia D, et al. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. J Immunol. 1988; 140(12): 4193-8.
10. Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, Guo L, Paul WE. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. Cell Res. 2006;16(1):3-10.
11. Henderson WR, Jr., Lewis DB, Albert RK, Zhang Y, Lamm WJ, Chiang GK, et al. The importance of leukotrienes in airway inflammation in a mouse model of asthma. J Exp Med. 1996;184(4):1483-94.
12. Campbell E, Hogaboam C, Lincoln P, Lukacs NW. Stem cell factor-induced airway hyperreactivity in allergic and normal mice. Am J Pathol. 1999; 154(4): 1259-65.
13. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. J Asthma. 1982;19(4):263-9.
14.Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med. 1989;320(5):271-7.
15. Billoski TV. Introduction to Paleontology 2. 6th ed. New York: Institutional Press; 1992.
16. Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2 Suppl 2):S95-102.
17. Frascina F. Revision, Revisionism and Rehabilitation, 1959/1999: The American Century, ModernStarts and Cultural Memory. J Contemp Hist. 2004;39(1):93-116.
18. Pawankar R, Holgate ST, Lockey RF, White book on allergy, 1rd ed, United Kingdom, World Allergy Organization (WAO), 2011.pp.1-216
19. E. J. O'Connell. The burden of atopy and asthma in children. J Allergy. 2004: 59 (Suppl. 78): 7–11.
20. Heydarnia A EA, Mehrabi Y, Porbak Z, Moien M. The prevalence of asthma

symptoms in a country based on meta-analysis. J Beh Univ Med Sci. 2008;31(3):217-25 (Persian)
21. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. Eur Respir J. 2009; 33: 897–906
22. Haldar. P, Pavord.ID, Diagnosis and management of adult asthma. Medicine. 2008;36(4):201-8.
23. Yawn BP. Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients. Prim Care Respir J. 2008;17(3):138-47
24. Douglas G, Higgins B, Barnes N, Boyter A, Burge S, Cates C, et al. British Guideline on the Management of Asthma, 3 rd ed. London: BMJ group (British Medical Journal), 2009.
25. Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. Eur Respir J. 2007;29(1):179-84.
26. Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(6):567-73.
27. Choudhry S, Seibold MA, Borrell LN, Tang H, Serebrisky D, Chapela R, et al. Dissecting complex diseases in complex populations: asthma in latino americans. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(3):226-33.
28. Dietert RR. Maternal and childhood asthma: risk factors, interactions, and ramifications. Reprod Toxicol. 2011;32(2):198-204.
29. Ahluwalia SK, Matsui EC. The indoor environment and its effects on childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11(2):137-43.
30. McGwin G, Lienert J, Kennedy JI. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. Environ Health Perspect. 2010;118(3):313-7.
31. Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 2008;116(7):845-53.
32. Bornehag CG, Nanberg E. Phthalate exposure and asthma in children. Int J Androl. 2010;33(2):333-45.
33. Liu AH. Something old, something new: indoor endotoxin, allergens and asthma. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S65-71.
34. Ramsey CD, Celedon JC. The hygiene hypothesis and asthma. Curr Opin Pulm Med. 2005;11(1):14-20.
35. Liu AH, Szefler SJ. Advances in childhood asthma: hygiene hypothesis, natural history, and management. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(3 Suppl):S785-92.
36. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ (Clinical research ed). 1989;299(6710):1259-60.
37. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. Clin Perinatol. 2011;38(2):321-31.
38. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? Allergy. 2004;59(2):124-37.
39. Elward GD, Kurtis S. Asthma, London: Manson Pub; 2010.pp.27-9.
40. Bierbaum S, Heinzmann A. The genetics of bronchial asthma in children. Respir Med. 2007;101(7):1369-75.
41. Martinez FD. CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(3):221-5.
42. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. Genes Immun. 2006;7(2):95-100.
43. Busse W, Boushey H, Camargo C, Evans D, Foggs M, Kelly H et al. NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute), Originally Printed July 1997, Revised August 2007. USA: NIH Publication, 2007.
44. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J. 2008;31(1):143-78.
45. Hassannia H, Abediankenari S, Ghaffari J. FOXP3 and TGF-beta gene polymorphisms in allergic rhinitis. Iran J Immunol. 2011;8(4):218-25.
46. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. Expert Rev Respir Med. 2011;5(3):377-93.
47. Harver. A, Kotses. H. Asthma, health and society a public health perspective, 1 rd ed. New York: Springer, 2010.
48. Thomas M, Bruton A, Moffat M, Cleland J. Asthma and psychological dysfunction. Prim Care Respir J. 2011;20(3):250-6.
49. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol. 1986;136(7):2348-57.
50. Peric A, Vojvodic D, Peric AV, Radulovic V, Miljanovic O. Correlation between cytokine levels in nasal fluid and scored clinical parameters in patients with nasal polyposis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;65(Suppl 2):295-300.

51. Stenger S, Thuring H, Rollinghoff M, Bogdan C. Tissue expression of inducible nitric oxide synthase is closely associated with resistance to Leishmania major. J Exp Med. 1994;180(3):783-93.
52. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Engl J Med. 1992;326(5):298-304.
53. Erb KJ, Le Gros G. The role of Th2 type CD4+ T cells and Th2 type CD8+ T cells in asthma. Immunol Cell Biol. 1996;74(2):206-8.
54. Kopf M, Le Gros G, Bachmann M, Lamers MC, Bluethmann H, Kohler G. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses. Nature. 1993;362(6417):245-8.
55. Kuhn R, Rajewsky K, Muller W. Generation and analysis of interleukin-4 deficient mice. Science. 1991;254(5032):707-10.
56. Orkin SH. Hematopoiesis: how does it happen? Curr Opin Cell Biol. 1995;7(6):870-7.
57. Pandolfi PP, Roth ME, Karis A, Leonard MW, Dzierzak E, Grosveld FG, et al. Targeted disruption of the GATA3 gene causes severe abnormalities in the nervous system and in fetal liver haematopoiesis. Nat Genet. 1995;11(1):40-4.
58. Ting CN, Olson MC, Barton KP, Leiden JM. Transcription factor GATA-3 is required for development of the T-cell lineage. Nature. 1996;384(6608):474-8.
59. Kouros-Mehr H, Slorach EM, Sternlicht MD, Werb Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. Cell. 2006;127(5):1041-55.
60. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012; 490 (7418):61-70.
61. Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. Cell. 1997;89(4):587-96.
62. Rayees S, Malik F, Bukhari SI, Singh G. Linking GATA-3 and interleukin-13: implications in asthma. Inflamm Res. 2013;22: [Epub ahead of print]
63. Mo L, Li JX, Kravitz J, Tang CZ, Guo ZK, Li PY, et al. [Effects of acupoint injection of autoblood on expression of pulmonary transcription factor GATA 3 and T-bet proteins and genes in asthma rats]. Zhen Ci Yan Jiu. 2012;37(5):357-62.(Chinese)
64. Siegel MD, Zhang DH, Ray P, Ray A. Activation of the interleukin-5 promoter by cAMP in murine EL-4 cells requires the GATA-3 and CLE0 elements. J Biol Chem. 1995;270(41):24548-55.
65. Zhang DH, Cohn L, Ray P, Bottomly K, Ray A. Transcription factor GATA-3 is differentially expressed in murine Th1 and Th2 cells and controls Th2-specific expression of the interleukin-5 gene. J Biol Chem. 1997;272(34):21597-603.
66. Ouyang W, Lohning M, Gao Z, Assenmacher M, Ranganath S, Radbruch A, et al. Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment. Immunity. 2000;12(1):27-37.
67. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. Nature. 1996;383(6603):787-93.
68. Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells. Annu Rev Immunol. 1994;12:635-73.
69. Mosley B, Beckmann MP, March CJ, Idzerda RL, Gimpel SD, VandenBos T, et al. The murine interleukin-4 receptor: molecular cloning and characterization of secreted and membrane bound forms. Cell. 1989;59(2):335-48.
70. Miyazaki T, Kawahara A, Fujii H, Nakagawa Y, Minami Y, Liu ZJ, et al. Functional activation of Jak1 and Jak3 by selective association with IL-2 receptor subunits. Science. 1994;266(5187):1045-7.
71. Yin T, Tsang ML, Yang YC. JAK1 kinase forms complexes with interleukin-4 receptor and 4PS/insulin receptor substrate-1-like protein and is activated by interleukin-4 and interleukin-9 in T lymphocytes. J Biol Chem. 1994;269(43):26614-7.
72. Hou J, Schindler U, Henzel WJ, Ho TC, Brasseur M, McKnight SL. An interleukin-4-induced transcription factor: IL-4 Stat. Science. 1994;265(5179):1701-6.
73. Quelle FW, Shimoda K, Thierfelder W, Fischer C, Kim A, Ruben SM, et al. Cloning of murine Stat6 and human Stat6, Stat proteins that are tyrosine phosphorylated in responses to IL-4 and IL-3 but are not required for mitogenesis. Mol Cell Biol. 1995;15(6):3336-43.
74. Shimoda K, van Deursen J, Sangster MY, Sarawar SR, Carson RT, Tripp RA, et al. Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted Stat6 gene. Nature. 1996;380(6575):630-3.
75. Takeda K, Kamanaka M, Tanaka T, Kishimoto T, Akira S. Impaired IL-13-mediated functions of macrophages in STAT6-deficient mice. J Immunol. 1996; 157(8): 3220-2.

76. Bowen H, Kelly A, Lee T, Lavender P. Control of cytokine gene transcription in Th1 and Th2 cells. Clin Exp Allergy. 2008;38(9):1422-31.
77. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. Cell. 2000;100(6):655-69.
78. Yao R, Lin Y, Li Q, Zhou X, Pan X, Bao Y, et al. Downregulation of T-bet/GATA-3 ratio induced by IL-11 treatment is responsible for Th1/Th2 balance restoration in human immune thrombocytopenic purpura (ITP). J Thromb Thrombolysis. 2013;14: Epub ahead of print.
79. Kim SH, Hong JH, Lee YC. Oleanolic acid suppresses ovalbumin-induced airway inflammation and Th2-mediated allergic asthma by modulating the transcription factors T-bet, GATA-3, RORgammat and Foxp3 in asthmatic mice. Int Immunopharmacol. 2013;18(2):311-24.
80. Glista-Baker EE, Taylor AJ, Sayers BC, Thompson EA, Bonner JC. Nickel Nanoparticles cause exaggerated lung and airway remodeling in mice lacking the T-box transcription factor, TBX21 (T-bet). Part Fibre Toxicol. 2014;11(1):7.
81. Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, Huang SK, Finkelman FD, Wills-Karp M. Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. J Exp Med. 1995;182(5):1527-36.
82. Afkarian M, Sedy JR, Yang J, Jacobson NG, Cereb N, Yang SY, et al. T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naive CD4+ T cells. Nat Immunol. 2002;3(6):549-57.
83. Szabo SJ, Sullivan BM, Stemmann C, Satoskar AR, Sleckman BP, Glimcher LH. Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN-gamma production in CD4 and CD8 T cells. Science. 2002;295(5553):338-42.
84. Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL, Bucchieri F, Wilson SJ, Djukanovic R, et al. The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the epithelial-mesenchymal trophic unit in asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001;25(3):385-91.
85. Finotto S, Ohno I, Marshall JS, Gauldie J, Denburg JA, Dolovich J, et al. TNF-alpha production by eosinophils in upper airways inflammation (nasal polyposis). J Immunol. 1994;153(5):2278-89.
86. Abediankenari S, Ghasemi M. Generation of immune inhibitory dendritic cells and CD4+T regulatory cells inducing by TGF-beta. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2009;8(1):25-30.

سوالات

۱- علائم بیماری آسم در چه صورتی شدیدتر می شود؟

الف) سرما

ب) تمرینات ورزشی

ج) صبح زود و شب ها

د) تمام موارد

۲- در زایمان هایی که به صورت سزارین صورت می گیرد احتمال شیوع آسم چند درصد افزایش می یابد؟

الف) ۱۵-۱۰٪

ب) ۴۰-۳۰٪

ج) ۸۰-۲۰٪

د) ۵۰-۴۰٪

۳- کاربرد سولفات منیزیوم در درمان آسم به چه صورت است؟

الف) در موارد شدید آسم

ب) در درمان علائم حاد

ج) در موارد مزمن

د) در شروع حملات

۴- کدام یک از ویروس های زیر در بروز بیماری آسم موثر است؟

الف) آدنو ویروس ها

ب) ویروس هپاتیت

ج) آدنو ویروس ها و ویروس های تنفسی

د) پاپیلوما ویروس ها

۵- سایتوکاین های تولید شده توسط Th1 کدام اند؟

الف) IL-2 و IFN-γ

ب) IL-4

ج) IL-5

د) IL-13

۶- کدام گزینه جزء وظایف IFN-γ **نیست**؟

الف) کشتن پاتوژن های داخل سلول

ب) کشتن پاتوژن های خارج سلولی

ج) تحریک ماکروفاژ را برای بیان INOS

د) سوئیچ لنفوسیت B به سمت تولید IgG 1 و IgG3

۷- GATA-3 از طریق کدام مسیر انتقال پیام عمل می کند؟

الف) MAPکیناز

ب) مسیر Ras

ج) مسیر انتقال پیام با واسطه کلسیم و PKC

د) JAK-STAT

۸- جایگاه T-bet روی کدام کروموزوم است؟

الف) کروموزوم ۱۵ انسان

ب) کرموزوم ۱۱ موش و کروموزوم ۱۷ انسان

ج) کروموزوم ۱۱ انسان

د) کروموزوم ۱۷ موش

۹- ارسال پیام IL-12 از طریق کدام STAT است ؟

الف) STAT-1

ب) STAT-6

ج) STAT- 4

د) STAT- 2

۱۰- کدام یک از سلول های زیر مهارکننده قوی سیستم ایمنی است ؟

الف) Th-1

ب) Th-2

ج) DC

د) T-reg