فارماکوژنتیک داروهای آنتی‌هیستامین H1 در بیماران ایرانی مبتلا به کهیر مزمن ایدیوپاتیک

ابراهیم محمدی[۱،۲*] (PhD)، رسول نصیری کالمرزی[۲] (MD)، صدیق رستمیان[۳] (MD)، فخرالدین کریم‌پور[۳] (MD)، ترانه رستمی جلیلیان[۳] (MD)، رامین لطفی[۲] (MSc)، فاطمه زمانی[۴] (MSc)، عباس آقایی[۵] (PhD)

۱- مرکز تحقیقات بهداشت محیط، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های ریه و آلرژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴- مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۵- مرکز تحقیقات سرطان و ایمونولوژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

ابراهیم محمدی: emohammadi.sbums@gmail.com

چکیده

هدف: پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که تغییرات ژنتیکی در ژن‌های متابولیسم هیستامین ممکن است بر شدت بیماری‌هایی آلرژیک تأثیر بگذارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های عملکردی ژنتیکی مرتبط با فارماکوکینتیک (دی‌آمین اکسیداز، ABP1 rs1049793، C47T و هیستامین-N متیل ترانسفراز، HNMT rs11558538، C314T) و فارماکودینامیک آنتی‌هیستامین (گیرنده هیستامین H4، HRH4 rs11662595، A617G و 11685084، C413T) در بیماران ایرانی مبتلا به کهیر مزمن ایدیوپاتیک بود.

مواد و روش‌ها: ۱۲۶ بیمار مبتلا به کهیر مزمن با تشخیص تأییدشده در این مطالعه شرکت کردند. DNA از خون محیطی استخراج شد و ژنوتایپینگ ژن‌های ABP1، HNMT و HRH4 با استفاده از یک روش جدید PCR-RFLP تعیین شد. شدت بیماری کهیر (UAS) در هفته اول و دوازدهم پس از درمان و عوارض داروهای آنتی‌هیستامین توسط پزشک در کلینیک تعیین شد. سطوح سرمی IgE و دی‌دایمر با روش ELISA اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: فراوانی پلی‌مورفیسم‌های rs11558538، rs1049793، rs11662595 و 11685084 در بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه به‌ترتیب ۵۵/۵، ۲۶/۲، ۱۷/۷ و ۱۶/۱ درصد محاسبه شد. بر اساس پیگیری در طول ۱۲ هفته درمان، پاسخ به داروهای آنتی‌هیستامین (بر اساس UAS) در ژنوتیپ‌های هتروزیگوتیک ژن‌های HNMT و ABP1 نسبت به حاملان طبیعی این ژن‌ها به‌طور قابل‌توجهی کمتر بود. هم‌چنین، بیماران با آلل‌های واریانت از هر سه ژن، سطوح سرمی بالاتری از دی‌دایمر را نسبت به بیماران با آلل‌های طبیعی داشتند. از نظر آماری، عوارض جانبی بیشتری برای بیماران با واریانت‌های ژن‌های ABP1 و HNMT و نه واریانت‌های ژن HRH4 ثبت گردید. هیچ تفاوت معنی‌دار آماری در سطوح سرمی IgE بین بیماران گروه‌های مختلف مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: ما برای اولین‌بار نشان دادیم که تغییرات ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با هیستامین با پاسخ به داروهای آنتی‌هیستامین در کهیر مزمن مرتبط است. نتایج مطالعه ما می‌تواند به‌منظور بهبود درمان با داروهای آنتی‌هیستامینی و شخصی‌سازی درمان در بیماران مبتلا به کهیر مزمن مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: کهیر مزمن ایدیوپاتیک (CIU)، دی‌آمین اکسیداز (ABP1)، هیستامین-N متیل ترانسفراز (HNMT)، گیرنده هیستامین H4 (HRH4)، شدت بیماری کهیر (UAS)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-11]

Pharmacogenetics of H1 antihistamines in Iranian patients with chronic Idiopathic urticaria

Ebrahim Mohammadi[1,2*] (PhD), Rasoul Nasiri Kalmarzi[2] (MD), Sedigh Rostamian[3] (MD), Fakhredin Karimpour[3] (MD), Taraneh Rostami Jalilian[3] (MD), Ramin Lotfi[2] (MSc), Fatemeh Zamani[4] (MSc), Abbas Aghaei[5] (PhD)

1- Environmental Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
2- Lung Diseases and Allergy Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
3- Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
4- Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
5- Cancer and Immunology Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Ebrahim Mohammadi: emohammadi.sbums@gmail.com

Introduction: Previous studies have suggested that variations in histamine-related genes may affect the severity of allergic diseases. The aim of the present study is to investigate the possible association between functional polymorphisms of antihistamine pharmacokinetics-related genes (diamine oxidase, ABP1 rs1049793, C47T, and histamine N-methyltransferase, HNMT rs11558538, C314T) and pharmacodynamics-related genes (histamine receptor H4, HRH4 rs11662595, A617G, and 11685084, C413T) in Iranian patients with chronic idiopathic urticaria (CIU).

Methods and Materials: One hundred and twenty-six patients with confirmed CIU were recruited for this study. DNA was extracted from peripheral blood and genotyping of ABP1, HNMT, and HRH4 genes was determined by a new PCR-RFLP method. The urticaria activity score (UAS) in the 1st and 12th weeks after treatment and the side effects of antihistamine drugs were determined by a clinician in clinic. IgE and D-dimer serum levels were measured by ELISA method.

Results: The frequencies of rs11558538, rs1049793, rs11662595, and 11685084 polymorphisms in patients participating in the study were calculated as 55.5%, 26.2%, 17.7%, and 16.1%, respectively. According to the follow-up during 12 weeks, responses to antihistamines (based on UAS) were significantly lower in the heterozygous genotypes of the HNMT and ABP1 genes compared to wild-type harbors of these genes. Furthermore, patients who had the variant alleles of all three genes showed higher serum levels of D-dimer compared to the patients with wild-type alleles. More side effects were statistically recorded for patients with ABP1 and HNMT but not for HRH4 variants. No statistical differences in serum IgE levels were detected among different patient groups.

Conclusions: We show for the first time that genetic variations in histamine-related genes are associated with responses to H1 antihistamine drugs in chronic urticaria. The results of our study may be applied to improving antihistamine treatment and personalizing therapy in patients with chronic urticaria.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria (CSU), H1 antihistamines, Diamine oxidase (ABP1), histamine N-methyltransferase (HNMT), Histamine receptor H4 (HRH4), Urticaria activity score (UAS)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-11]