

Związek polimorfizmu 181 Ile/Leu podjednostki beta receptora o wysokim powinowactwie do IgE z atopowym zapaleniem skóry

Association of polymorphism 181 Ile/Leu of the high-affinity immunoglobulin E receptor beta chain gene with atopic dermatitis

Monika Zabłotna, Bogusław Nedoszytko, Aleksandra Wilkowska, Jolanta Gleń, Jadwiga Roszkiewicz

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 1: 11–15

Streszczenie

W powstawaniu atopowego zapalenia skóry (AZS) dużą rolę odgrywają zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Podstawową rolę w IgE-zależnej reakcji alergicznej – m.in. poprzez udział w procesie degranulacji mastocytów – pełni receptor o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI). Dotychczasowe badania wykazały związek pomiędzy atopią odziedziczoną po matce a genem podjednostki beta FcεRI znajdującym się na chromosomie 11q13.

Celem badań autorów niniejszej publikacji było porównanie częstości występowania wariantów polimorficznych 181 Ile/Leu FcεRI-β wśród pacjentów z AZS i zdrowych członków ich rodzin. Stosując metodę allelospecyficjnej łańcuchowej reakcji polimerazy (ARMS-PCR), przeanalizowano polimorfizm 181 Ile/Leu FcεRI-β u członków 43 rodzin dzieci z AZS. W ww. populacji znajdowało się 81 zdrowych i 91 osób z AZS.

W 39 z 43 (90,7%) badanych rodzin stwierdzono obecność wariantu Leu181. Porównanie częstości występowania alleli i genotypów 181 Ile/Leu w obu badanych grupach nie wykazało statystycznie znaczących różnic. Zaobserwowano natomiast, iż dzieci z AZS częściej dziedziczyły wariant receptora z Leu w pozycji 181 od matki niż od ojca. Przeprowadzone badania wykazały wysoką częstość wariantu Leu181 w rodzinach dzieci z AZS i sugerują, że może być on związany z chorobą, zwłaszcza gdy jest przekazywany przez matkę.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, gen FcεRI-β, polimorfizm 181 Ile/Leu, ARMS-PCR.

Abstract

Genetic and environmental factors are known to play a role in the development of atopic dermatitis (AD). The high affinity receptor for IgE (FcεRI) is considered to play a main role in mast cell degranulation and IgE mediated allergy. Previous studies reported linkage between maternally inherited atopy and the gene of beta subunit of FcεRI located on chromosome 11q13.

The aim of our study was to compare the frequency of occurrence of the polymorphic variants 181 Ile/Leu FcεRI-β between patients with AD and healthy members of their families.

Using amplification refractory mutation system – polymerase chain reaction method (ARMS-PCR) we have analyzed polymorphism 181 Ile/Leu FcεRI in 172 members of 43 families with atopic dermatitis children. In the examined population there were 81 healthy persons and 91 persons with AD symptoms.

The presence of Leu181 variant of FcεRI-β gene has been shown in 39 of 43 (90.7%) analyzed families. We have not found any differences in alleles and genotypes frequency of 181 Ile/Leu variants of FcεRI-β gene between AD and healthy members of the families. However, we have found that AD children more frequently inherited Leu181 variant from mother than from father.

Our results indicate high frequency of Leu181 variant of FcεRI-β in families with atopic dermatitis children and suggest that variant Leu 181 within the FcεRI-β gene may be associated with maternally inherited AD.

Key words: atopic dermatitis, FcεRI-β gene, polymorphism 181 Ile/Leu, ARMS-PCR.

Adres do korespondencji: mgr Monika Zabłotna, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk; tel. +48 58 349 25 80

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to jedna z najbardziej rozpowszechnionych chorób alergicznych skóry. Mimo wielu badań, AZS wciąż zalicza się do chorób o nie do końca poznanej etiologii i nie całkowicie wyjaśnionym patomechanizmie. Podkreśla się, że na rozwój choroby oraz jej przebieg mają wpływ zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne.

Pierwsze badania AZS sugerowały autosomalny, dominujący model dziedziczenia choroby, obecnie dobrze udokumentowany jest pogląd, że choroba ta dziedziczy się wielogenowo [1–3]. Poszukiwania genów AZS trwają nadal i skupiają się na tych, które z dużym prawdopodobieństwem są odpowiedzialne za reakcje alergiczne. W genomie człowieka zidentyfikowano do tej pory 6 regionów potencjalnie zawierających geny AZS: ATOD1 – 3q21, ATOD2 – 1q21, ATOD3 – 17q11-q24, ATOD4 – 20p, ATOD5 – 13q12-q14, ATOD6 – 5q31-q33 [4–6]. Dla 19 genów wykazano w różnych populacjach asocjacje z AZS. Najwięcej z tych genów znajduje się w regionie 5q31.1-q33 (skupisko genów kodujących cytokiny limfocytów Th2, takie jak interleukiny -3, -4, -5, -9 i -13, geny kodujące czynnik stymulujący kolonizację granulocytów i makrofagów – GM-CSF, inhibitor proteazy serynowej – SPINK5, i podjednostkę p40 interleukiny-12). Wśród genów mających wpływ na występowanie AZS wymienia się ponadto m.in. geny kodujące gen receptora TLR-2 zaangażowanego w inicjację mechanizmów odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów Th1 (locus 4q32), geny TAP 1 i 2 (locus 6p21.3), geny chemokin (RANTES – locus 17q-q12, eotaksyna – locus 17q21), geny kodujące enzymy i ich inhibitory (chymotrypsynę warstwy rogowej SCCE – locus 19q13, chymazę mastocytów CMA1 – locus 14q11, transferazę glutationową GSTP1 – locus 11q13) [7–10]. Z powodu roli, jaką może odgrywać w kontroli syntezy IgE, zainteresowanie badaczy wzbudza również gen dla receptora o wysokim powinowactwie dla IgE (FcεRI) [11–16].

Receptor FcεRI występuje na komórkach tucznych, bazoofilach, monocytach, komórkach Langerhansa oraz na eozynofilach. Zadaniem receptora FcεRI jest wiązanie wolnego IgE. Związanie się antygeny z kompleksem IgE-FcεRI prowadzi do aktywacji mastocytów i uwalniania mediatorów preformowanych, takich jak histamina, oraz syntezy mediatorów lipidowych, takich jak leukotrieny i prostaglandyny, odpowiedzialnych za rozwój objawów alergii. Aktywowane komórki tuczne wydzielają także cytokiny, m.in. IL-4, IL-13, które mogą nasilać reakcję alergiczną i produkcję IgE. Receptor FcεRI jest tetramerem zbudowanym z łańcucha alfa, łańcucha beta i dwóch połączonych mostkami siarczkowymi łańcuchów gamma lub trimerem zbudowanym z łańcucha alfa i dwóch łańcuchów gamma. Wyeksponowany na powierzchni komórki łańcuch α odpowiada za interakcję z IgE, natomiast łańcuchy β i γ warunkują prawidłowość i stabilność struktury receptora oraz zdolność przekazywania sygnału do wnętrza komórki [17]. Szacuje się, że łańcuch beta 5–7-krotnie wzmacnia sygnał aktywacyjny, a więc zmiany w ilości

lub budowie tego łańcucha mogą mieć znaczenie dla wzmocnienia sygnału przekazywanego przez receptor FcεRI do wnętrza komórki po związaniu cząsteczek IgE z alergenem [16].

Gen łańcucha beta ma locus na chromosomie 11q13, natomiast geny łańcuchów alfa i gamma mają swój locus na chromosomie 1q23 [12, 18]. Region kodujący łańcuch beta receptora FcεRI, o długości 10 tys. par zasad, składa się z 7 egzonów [19]. Do tej pory opisano pięć wariantów polimorficznych genu, które mogą wpływać na jego funkcję; zmiana sekwencji nukleotydowej w egzonie 6 w kodonie 181 powoduje zamianę izoleucyny na leucynę w łańcuchu polipeptydowym receptora (181 Ile/Leu), substytucja nukleotydowa w kodonie 183 powoduje zamianę waliny na leucynę (183 Val/Leu), a mutacja egzonu 7 w kodonie 237 powoduje zamianę kwasu glutaminowego na glicynę (237 Glu/Gly) [20, 21]. W regionach niekodujących genu opisano polimorfizm identyfikowany przy użyciu enzymu restrykcyjnego [22–25].

Wykrycie ww. mutacji genu łańcucha beta (FcεRI-β) stało się podstawą do przeprowadzenia badań nad związkiem dziedziczenia określonego wariantu polimorficznego genu z występowaniem atopii.

Cel pracy

Celem przeprowadzonych przez autorów badań była ocena sposobu dziedziczenia i porównanie częstości występowania wariantów polimorficznych kodonu 181 genu łańcucha beta receptora FcεRI u osób chorych na atopowe zapalenie skóry i zdrowych członków ich rodzin.

Materiał i metody

Badaniami objęto członków 43 rodzin dzieci z AZS. Łącznie zbadano 172 osoby w wieku od 2 do 39 lat. W badanej grupie było 91 osób chorych na atopowe zapalenie skóry i 81 osób zdrowych. Od każdego pacjenta pobrano 5 ml krwi obwodowej, z której – za pomocą zestawu Blood DNA Prep Plus firmy A&A Biotechnology – wyizolowano genomowy DNA.

Polimorfizm kodonu 181 egzonu 6 genu FcεRI-β badano metodą allelospecyficznego łańcuchowej reakcji polimerazy (ARMS-PCR) opisanej w pracy Green i wsp. [26]. W wyniku amplifikacji DNA otrzymywano następujące produkty: fragment DNA o długości 159 par zasad odpowiadający izoleucynie w pozycji 181, fragment DNA o długości 214 par zasad odpowiadający leucynie w pozycji 181 oraz produkt kontrolny o długości 323 par zasad (ryc. 1).

Amplifikację przeprowadzano w termocyklerze Uno-Thermoblock firmy Biometra w następujących warunkach: 1 min/94°C, 2 min/60°C, 2 min/72°C (35 cykli), 10 min/72°C (elongacja końcowa).

Produkty PCR rozdzielano na 2% żelu agarozowym i barwiono bromkiem etydyny (Sigma-Aldrich Sp. z o.o.). Uzyskane wyniki analizowano i archiwizowano przy uży-

ciu programu komputerowego FOTOAnalyst firmy FOTODYNE. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testu χ^2 .

Wyniki

Wśród 91 osób chorych na AZS 64 (70,3%) osoby wykazywały genotyp heterozygotyczny (Ile/Leu), natomiast 27 (29,7%) osób genotyp homozygotyczny (Ile/Ile). W grupie osób bez objawów atopii 51 osób (63%) było heterozygotami Ile/Leu, a 30 (37%) osób homozygotami Ile/Ile. W obu porównywanych grupach nie wykryto homozygot Leu/Leu (ryc. 2.).

Częstość allela z izoleucyną w pozycji 181 wynosiła: 64,8% w grupie osób chorych i 68,5% w grupie osób bez objawów AZS. Częstość allela z leucyną wynosiła natomiast odpowiednio: 35,3% i 31,5% (ryc. 3.).

Na podstawie przeprowadzonych badań nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania określonych genotypów i alleli genu $Fc\epsilon RI-\beta$ w porównywanych grupach.

Przeprowadzona analiza dziedziczenia wariantu polimorficznego z leucyną w badanych rodzinach wykazała, iż występuje on w 39 z 43 rodzin. Jedynie w 4 badanych rodzinach nie wykryto tej mutacji. Stwierdzono także, iż atopowe zapalenie skóry występowało 2-krotnie częściej wtedy, gdy chore dzieci dziedziczyły mutację Leu po matce (9/39 rodzin), a nie po ojcu (4/39 rodzin). Różnica ta nie nosi jednak cechy znamienności statystycznej.

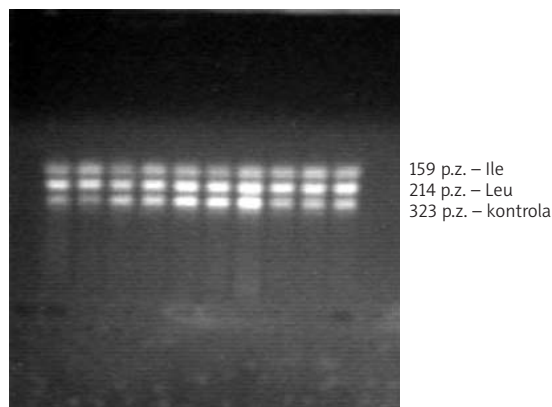
Omówienie wyników

Niniejsza praca jest pierwszą, w której podjęto próbę określenia częstości występowania wariantów polimorficznych 181Ile/Leu $Fc\epsilon RI-\beta$ w populacji polskiej. Dotychczas opisano w niej związek polimorfizmu w intronie 2 genu $Fc\epsilon RI-\beta$ z atopią, nie stwierdzono natomiast związku między atopią a polimorfizmem 237Glu/Gly $Fc\epsilon RI$ [25].

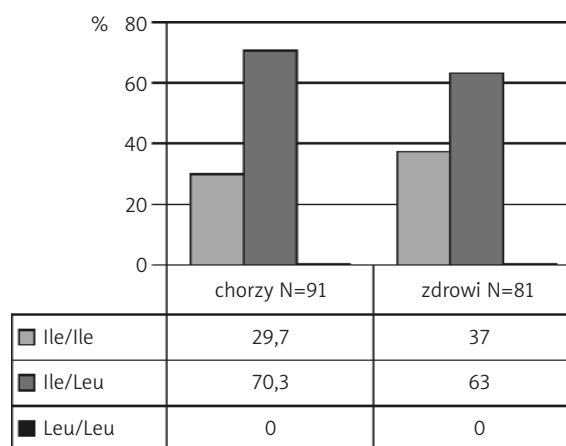
Zaobserwowana przez autorów wysoka częstość występowania mutacji Leu odbiega od podawanej przez większość badaczy w populacji osób zdrowych i chorych na AZS. Najbardziej zbliżona jest do zanotowanej u pacjentów z astmą w populacji kuwejckiej (72%) [27] oraz w rodzinach z atopią w populacji japońskiej [22]. Shirakawa i wsp. wykryli wariant polimorficzny 181 Ile/Leu w 10 z 60 (17%) badanych rodzin, przy czym mutacja pojawiała się zdecydowanie częściej u osób z podwyższonym poziomem IgE. Częstość występowania heterozygot Ile/Leu w tych rodzinach wynosiła 50% i była silnie sprzężona z atopią [22].

Fakt obecności wariantu polimorficznego 181 Ile/Leu w 39 z 43 analizowanych przez autorów rodzin może wskazywać na sprzężenie tej mutacji z atopią.

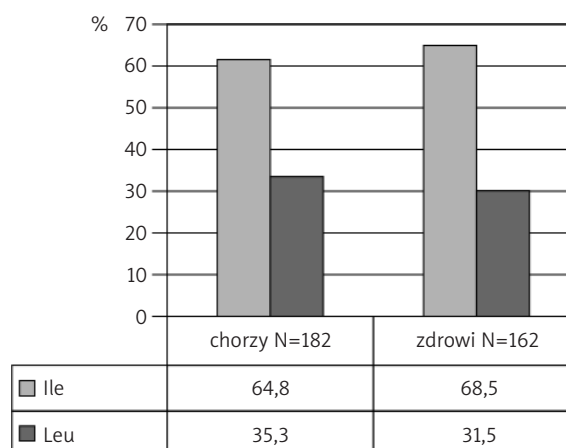
Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy nie stwierdzili różnic w częstości występowania zarówno określonych genotypów, jak i alleli genu $Fc\epsilon RI$ w grupie osób chorych i w grupie osób zdrowych. Wynika to najprawdo-



Ryc. 1. Elektroforeza agarozowa produktów ARMS-PCR: heterozygoty Ile/Leu (159 par zasad – Ile, 214 par zasad – Leu, 323 pary zasad – produkt kontrolny)



Ryc. 2. Porównanie częstości występowania genotypów genu $Fc\epsilon RI-\beta$ u osób chorych na AZS i osób zdrowych



Ryc. 3. Porównanie częstości występowania alleli genu $Fc\epsilon RI-\beta$ u osób chorych na AZS i osób zdrowych

podobniej z faktu, iż praca dotyczyła wyłącznie osób z AZS oraz członków ich rodzin. W związku z tym planuje się poszerzenie badań o analizę polimorfizmu 181 Ile/Leu w grupie kontrolnej obejmującej osoby zdrowe, bez wywiadu rodzinnego wskazującego na choroby atopowe.

Z przeprowadzonej analizy dziedziczenia wariantu polimorficznego 181 Ile/Leu receptora wynika, iż atopowe zapalenie skóry występowało 2-krotnie częściej wtedy, gdy chore dzieci dziedziczyły wariant Leu po matce (9/39 rodzin), a nie po ojcu (4/39 rodzin). Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów i mogą potwierdzać matczyne wpływy odziedziczenia wariantu Leu receptora na wystąpienie u dzieci AZS [11, 20, 28, 29].

Zjawisko przekazywania cech atopii z allelami matczynymi można tłumaczyć molekularnym mechanizmem piętnowania genomowego (ang. *imprinting*). Genomowe piętno rodzicielskie polega na wyłączeniu poprzez metylację DNA ekspresji jednego z dwóch alleli danego genu. Proces ten zachodzi już na etapie rozwoju zarodkowego, a jego efekt może utrzymywać się w komórkach somatycznych przez całe życie organizmu. W przypadku AZS mamy prawdopodobnie do czynienia z *imprintingiem* ojcowskim, a to znaczy, że gen lub geny otrzymane od ojca ulegają inaktywacji i nie podlegają ekspresji (w komórkach aktywne są geny matczyne). Fakt, że atopowe zapalenie skóry występuje częściej u dzieci, których matki mają objawy atopii, może być związany także z oddziaływaniem systemu immunologicznego matki na system immunologiczny dziecka w czasie życia płodowego lub też w okresie karmienia piersią [11, 30].

Polimorfizm genu FcεRI-β w pozycji 181 oraz jego związek z chorobami atopowymi stanowią przedmiot intensywnie prowadzonych badań, jednak opublikowane do tej pory prace dotyczące tego zagadnienia dały niejednoznaczne wyniki, co może być spowodowane zbyt małą liczebnością badanych grup, jak również różnicami między populacyjnymi. W części prac stwierdzono wyraźny związek pomiędzy dziedziczeniem wariantu 181 Ile/Leu receptora a zachorowalnością na atopię. Green i wsp. przeprowadzili analizę częstości występowania wariantu polimorficznego 181 Ile/Leu w grupie białych i ciemnoskórych astmatyków zamieszkujących Afrykę Południową oraz w odpowiadających im kolorem skóry grupach kontrolnych. Otrzymane wyniki pozwoliły stwierdzić, że wariant 181 Ile/Leu predysponuje do atopii tylko osoby z białej populacji [26]. Z pracy Hill i wsp. przeprowadzonej na populacji australijskiej oraz Li i Hopkina obejmującej 60 rodzin brytyjskich również wynika, że allel Leu w pozycji 181, zwłaszcza odziedziczony po matce, stanowi czynnik ryzyka wystąpienia choroby atopowej [29, 28].

Trzeba zaznaczyć, że w niektórych populacjach (m.in. duńskiej, włoskiej, austriackiej) nie wykryto wariantu polimorficznego 181 Ile/Leu [31-37].

Funkcjonalna rola polimorfizmu genu FcεRI-β nie została poznana. Sugeruje się, że zmiana aminokwasów w pozycji 181 u alergików sprzyja łatwiejszej aktywacji ko-

mórek tucznych oraz bazofilów i wydzielaniu przez nie mediatorów, m.in. IL-4 [20].

Niejednoznaczne wyniki prac dotyczących związku genu FcεRI-β z chorobami atopowymi wskazują na to, że być może w dziedziczeniu skłonności do atopii odgrywa rolę więcej niż jeden gen znajdujący się w regionie 11q13.

Podsumowując, przeprowadzone przez autorów badania wykazały wysoką częstość allele Leu 181 w rodzinach dzieci z AZS, co sugeruje, że ten wariant polimorficzny może być związany z chorobą, zwłaszcza gdy jest przekazywany przez matkę. W celu potwierdzenia tej hipotezy autorzy planują przeprowadzenie poszerzonych badań z udziałem grupy osób zdrowych, bez wywiadu rodzinnego wskazującego na choroby atopowe.

Piśmiennictwo

1. Kuster W, Petersen M, Christophers E, et al. A family study of atopic dermatitis. Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2.151 family members. Arch Dermatol Res 1990; 282: 98-102.
2. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, et al. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. Lancet 1989; 1: 1292-5.
3. Uehara M, Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1993; 73: 62-3.
4. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. Nat Genet 2001; 27: 372-3.
5. Bradley M, Soderhall C, Luthman H, et al. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in a Swedish population. Hum Mol Genet 2002; 11: 1539-48.
6. Soderhall C, Bradley M, Kockum I, et al. Linkage and association to candidate regions in Swedish atopic dermatitis families. Hum Genet 2001; 109: 129-35.
7. Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. J Mol Med 2005; 83: 682-92.
8. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, et al. The genetics of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 24-34.
9. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, et al. Linkage Analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. Science 1994; 264: 1152-6.
10. Ismail A, Bousaffara R, Kaziz J, et al. Polymorphism in transporter antigen peptides gene (TAP1) associated with atopy in Tunisians. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 216-23.
11. Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet 1992; 340: 381-4.
12. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, et al. Localisation of atopy and β subunit of high-affinity IgE receptor (FcεRI) on chromosome 11q. Lancet 1993; 341: 332-4.
13. Hizawa N, Freidhoff LR, Ehrlich E, et al. Genetic influences of chromosomes 5q31-q33 and 11q13 on specific IgE responsiveness to common inhaled allergens among African American families. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 449-53.
14. Forrest S, Dunn K, Elliott K, et al. Identifying genes predisposing to atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 1066-70.
15. Moffatt MF, Cookson WO. Genetics of asthma and inflammation: the status. Curr Opin Immunol 1999; 11: 606-9.
16. Cox HE, Moffatt MF, Faux JA, et al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. Br J Dermatol 1998; 138: 182-7.

17. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W (red.). Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002.
18. Le Coniat M, Kinet JP, Berger R. The human genes for the alpha and gamma subunits of the mast cell receptor for immunoglobulin E are located on human chromosome band 1q23. *Immunogenetics* 1990; 32: 183-6.
19. Kuster H, Zhang L, Brini AT, et al. The gene and cDNA for the human high affinity immunoglobulin E receptor β chain and expression of the complete human receptor. *J Biol Chem* 1992; 267: 12782-7.
20. Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, et al. Association between atopy and variants of the β subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994; 7: 125-9.
21. Hill MR, Cookson WO. A new variant of the β subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc ϵ RI- β E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyper-responsiveness. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 959-62.
22. Shirakawa T, Mao XQ, Sasaki S, et al. Association between Fc ϵ RI β and atopic disorder in Japanese population. *Lancet* 1996; 347: 394-5.
23. Trabetti E, Cusin V, Malerba G, et al. Association of the Fc ϵ RI β gene with bronchial hyper-responsiveness in an Italian population. *J Med Genet* 1998; 35: 680-1.
24. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, et al. Association of Fc ϵ RI- β polymorphisms with asthma and associated traits in Australian asthmatic families. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1555-62.
25. Korzycka-Zaborowska B, Hopkin JM, Górski P. Genetic variants of Fc ϵ RI- β and IL-4 and atopy in a Polish population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 53-8.
26. Green SL, Gaillard MC, Song E, et al. Polymorphisms of the beta chain of the high-affinity immunoglobulin E receptor (Fc ϵ RI- β) in South African black and white asthmatic and non-asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1487-92.
27. Hijazi Z, Haider MZ, Khan MR, et al. High frequency of IgE receptor Fc epsilon RI beta variant (Leu181/Leu183) in Kuwaiti Arabs and its association with asthma. *Clin Genet* 1998; 53: 149-52.
28. Li A, Hopkin JM. Atopy phenotype in subjects with variants of the β subunit of the high affinity IgE receptor. *Thorax* 1997; 52: 654-5.
29. Hill MR, James AL, Faux JA, et al. Fc ϵ RI- β polymorphism and risk of atopy in general population sample. *BMJ* 1995; 311: 776-9.
30. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (spec no. 1): R43-55.
31. Martinati LC, Trabetti E, Casartelli A, et al. Affected Sib-Pair and Mutation Analyses of the High Affinity IgE Receptor Beta Chain Locus in Italian Families with Atopic Asthmatic Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1682-5.
32. Dickson PW, Wong ZYH, Harrap SB, et al. Mutational analysis of the high affinity immunoglobulin E receptor β subunit gene in asthma. *Thorax* 1999; 54: 409-12.
33. Kofler H, Aichberger S, Ott G, et al. Lack of association between atopy and the Ile181Leu variant of the beta-subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 44-7.
34. Rohrbach M, Kraemer R, Liechti-Gallati S. Screening of the Fc epsilon RI-beta-gene in a Swiss population of asthmatic children: no association with E237G and identification of new sequence variations. *Dis Markers* 1998; 14: 177-86.
35. Amelung PJ, Postma DS, Xu J, et al. Exclusion of chromosome 11q and the FcepsilonRI-beta gene as aetiological factors in allergy and asthma in population of Dutch asthmatic families. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 397-403.
36. Kim YK, Oh SY, Oh HB, et al. Coding single nucleotide polymorphism in the high-affinity immunoglobulin E receptor β chain (Fc ϵ RI- β) gene is associated with immunoglobulin E receptor-mediated histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 751-5.
37. Wilkinson J, Thomas NS, Morton N, et al. Candidate gene and mutational analysis in asthma and atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 265-7.