

مقاله پژوهشی

بررسی پلی مورفیسم ژن IL-22 در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده

علی مروج^۱، منوچهر رسولی^{۲*}، امین فتح پور^۳، عباس میرشفیعی^۴، سید علیرضا رضوی^۳، سیده عدرا شمس دین^۴

۱. بخش ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۲. گروه ایمنولوژی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۲/۲۸

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۰۴

چکیده

زمینه و هدف: بیماری التهابی روده به گروهی از اختلالات التهابی مزمن با منشاء ناشناخته اطلاق می‌شود که سیستم گوارش را درگیر می‌کند. این اختلال به دو وضعیت عمده شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون تقسیم می‌شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهند اینترلوکین-۲۲، که عضوی از خانواده سایتوکاینی اینترلوکین-۱۰ است، در فرآیندهای التهابی در جریان بیماری دخیل است. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ژنی اینترلوکین-۲۲ و استعداد ابتلاء به بیماری التهابی روده بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۸۹ بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده و ۲۰۱ فرد سالم مراجعه کننده به بیمارستان نمازی شیراز، ایران وارد مطالعه شدند. نمونه‌های خون به طریق کاملاً استریل جمع آوری شدند و DNA ژنومی از آنها استخراج شد. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز به همراه روش تعیین پلی مورفیسم قطعات حاصل از آنزیم محدود کننده انجام گرفت نتایج حاصل با استفاده از آزمون آماری مربع کای آنالیز شدند.

نتایج: فرکانس آللی و ژنوتیپی در افراد بیمار و کنترل محاسبه شدند. با وجود اینکه فرکانس آلل G در بیماران بیش از افراد کنترل بود و آلل A در بیماران در مقایسه با افراد سالم کمتر بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه‌گیری: از نظر آماری ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم ژنی اینترلوکین-۲۲ (rs2227503) و استعداد ابتلاء به بیماری التهابی روده وجود ندارد. مطالعات بیشتری به منظور مشخص شدن نقش سایر پلی مورفیسم های ژنی اینترلوکین-۲۲ در پاتوژنز بیماری التهابی روده مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: پلی مورفیسم، IL-22، بیماری التهابی روده

مقدمه

ویژگی‌های مشابه بالینی، پاتولوژی و اپیدمیولوژیک می‌باشند (۱).

میزان بروز این بیماری در نواحی جغرافیایی متفاوت متغیر است. بالاترین میزان بروز کولیت اولسراتیو (UC) و بیماری کرون (CD) در اروپا، انگلستان و ایتالیا و کانادا و آمریکای شمالی گزارش شده است (۲-۴). به عنوان مثال، در آمریکای شمالی این میزان در مورد کولیت اولسراتیو از ۲٫۲ تا ۱۴٫۳ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال متغیر است و در مورد بیماری کرون از ۳/۱ تا ۱۴/۶ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال است (۵).

بیماری التهابی روده در ۱۰-۵ درصد از بیماران دارای ریشه خانوادگی است. وجود همراهی IBD با برخی سندرم‌های ژنتیکی، مدرک دیگری مبنی بر استعداد ژنتیک ابتلا به IBD است. UC و CD هر دو با سندرم ترنز همراه هستند (۶).

بیماری التهابی روده که به اختصار، (Inflammatory Bowel disease) خوانده می‌شود، از عملکرد نامناسب سیستم ایمنی مخاطی در اثر وجود باکتری‌های طبیعی روده ناشی می‌شود. در این بیماری، دیواره روده متورم، ملتهب و زخمی شده و موجب مشکلات گوارشی می‌شود. این بیماری شامل دو بیماری کولیت اولسراتیو (Ulcerative Colitis) و بیماری کرون (Crown's Disease) می‌باشد. علائم، بستگی به قسمت درگیر در مجرای گوارشی دارد. کولیت اولسراتیو با التهاب داخلی‌ترین لایه مخاطی روده مشخص می‌شود، در حالی که بیماری کرون با التهاب تمام لایه‌های روده بروز می‌نماید. این دو بیماری، از بیماری‌های ناتوان کننده دستگاه گوارش با

*نویسنده مسئول: منوچهر رسولی، گروه ایمنولوژی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
Email: rasouliman@yahoo.com

اعمال خود را از طریق گیرنده IL-22R1 و IL-10R2 (R) به معنای پذیرنده) انجام داده و سیگنال‌دهی خود را از طریق سیستم JAK-STAT شامل مولکول‌های JAK1، TYK2، STAT3 انجام می‌دهد (۳). این سایتوکاین عمدتاً بر روی سلول‌های اپی‌تلیال و هیپاتوسیت‌ها اثر کرده و در دفاع ضد میکروبی و تولید پروتئین‌های فاز حاد و کموکاین‌ها دخالت دارد. مطالعات مختلف بر روی موش‌های فاقد ژن IL-22 و مطالعات انجام شده توسط آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده IL-22، نقش مهم این سایتوکاین را در بروز التهاب نشان می‌دهند. نقش IL-22 در بسیاری از بیماری‌های التهابی به خوبی شناخته شده است (۴، ۹).

مطالعات نشان داده‌اند موش‌های ترانس‌ژنیک که میزان بیشتری IL-22 تولید می‌کنند، بیشتر دچار پسونیازیس می‌شوند. همچنین مشخص شده است که در صورت وجود مقدار پایین IL-22 در سرم این موش‌ها، التهاب پوست کاهش می‌یابد (۱۰، ۱۱). مطالعات اخیر با استفاده از تکنیک‌های الایزا و فلوسایتومتری نشان داده اند که بیان مولکول IL-22 در سرم بیماران مبتلا به IBD افزایش می‌یابد (۱۲، ۱۳). اخیراً نقش تنظیمی IL-22 در IBD با توجه به توانایی IL-22 در تعدیل پاسخ التهابی سیستمیک از طریق القای پروتئین متصل شونده به لیپوپلی ساکارید مطرح شده است (۱۴). همچنین، نشان داده شده است که ژنوتیپ IL-23R می‌تواند میزان سرمی IL-22 در بیماران مبتلا به بیماری کرون را تحت تاثیر قرار دهد که این تاثیر شبکه‌ای سایتوکاین‌ها در بیماری را نشان می‌دهد (۱۵).

در این مطالعه، بر اساس تشابه الگوهای التهابی در بیماری‌ها، بر آن شدیم تا پلی مورفیسم ژنی rs2227503 مربوط به سایتوکاین IL-22 در بیماران مبتلا به IBD و مقایسه آن‌ها با افراد سالم را مورد بررسی قرار دهیم. هدف ما از انجام مطالعه نیز این است که آیا تفاوت معنی‌دار بین فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم‌های ژن اینترلوکین-۲۲ در دو گروه بیمار و کنترل وجود دارد یا خیر. برای دستیابی به این هدف باید پلی مورفیسم مربوطه در این ژن در افراد دو گروه از لحاظ ژنوتیپی و آللی معین شوند.

مواد و روش‌ها

افراد انتخاب شده در این مطالعه شامل بیماران مبتلا به IBD و افراد نرمال بودند. بیماران IBD از بین بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان نمازی شیراز انتخاب شدند. افراد گروه کنترل نیز از

اختلالات شدید نقص ایمنی مانند سندروم ویسکوت-آلدريج و بیماری گرانولوماتوز مزمن، با بیماری التهابی روده همراهی دارند. در سایر اختلالات همراه با نقص ایمنی مانند هیپوگاماگلوبولینمی، کمبود انتخابی IgA و آنژیوادم ارثی نیز همراهی بیشتری با IBD به چشم می‌خورد (۷). از نظر ژنتیکی، IBD اختلالی چند ژنی است که می‌تواند باعث بروز کولیت اولسراتیو و بیماری کرون شود (۸). عوامل ژنتیکی مرتبط با این بیماری که تاکنون شناخته شده اند عبارتند از ژن‌هایی که با ایمنی ذاتی و اتوفاژی مرتبط هستند مانند پروتئین حاوی دومن اولیگومریزاسیون اتصال یابنده به نوکلئوتید (NOD 2) و ژن وابسته به اتوفاژی (ATG) که در سلول‌های ایمنی ذاتی به کار می‌روند (هر دو نوع پارانشیمی و خون‌ساز) و به باکتری‌ها، میکوباکتری‌ها و ویروس‌ها پاسخ داده و باعث پاکسازی آن‌ها می‌شوند؛ ژن‌های مرتبط با تنظیم ایمنی تطابقی مانند اینترلوکین‌های ۱۰، ۱۲، ۲۳ (IL-10، IL-12 و IL-23) که تعادل بین سایتوکاین‌های التهابی و تنظیمی را برقرار می‌سازند. برخی از این لوکوس‌ها با زیر گروه‌های ویژه‌ای از بیماری در ارتباط هستند؛ مانند ارتباط پلی مورفیسم NOD 2 و بیماری کرون که به ویژه در ایلنوم رخ می‌دهد (۷).

سیستم ایمنی مخاطی به طور طبیعی به علت تحمل خوراکی (مخاطی) در برابر محتویات مجرا واکنش نشان نمی‌دهد. هنگامی که آنتی‌ژن‌های محلول به جای تجویز زیر جلدی یا داخل عضلانی به طور خوراکی مصرف شوند، عدم پاسخ دهی مختص آنتی‌ژن ایجاد می‌شود. در ایجاد تحمل خوراکی، مکانیسم‌های متعددی دخالت دارند و شامل حذف یا آنژی سلول‌های Ti القایی، سلول‌های CD4+ هستند که از طریق ترشح سایتوکاین‌های ضدالتهابی مثل IL-۱۰ و TGF-B (فاکتور تغییر دهنده رشد بتا) التهاب روده را سرکوب می‌کنند. تحمل خوراکی ممکن است مسئول فقدان پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های غذایی و فلور میکروبی موجود در مجرای روده باشد. در IBD، این نوع سرکوب التهاب تغییر می‌یابد و منجر به بروز التهاب کنترل نشده می‌شود. مکانیسم‌هایی که این وضعیت تنظیم شده سرکوب ایمنی را حفظ می‌کنند، به طور کامل شناخته نشده‌اند (۲).

اینترلوکین-۲۲ (IL-22)، عضو سایتوکاین‌های خانواده IL-10 بوده و یک مولکول مهم برای فعال شدن سلول‌های T کمکی ۱، ۱۷ و ۲۲ (Th17، Th1، Th22) و همچنین سایر سلول‌ها مانند سلول T، سلول کشنده طبیعی (NK) و NKT می‌باشد. IL-22

الکتروفورز شدند. قطعه تکثیر شده حاوی rs2227503، طولی برابر با ۲۸۵bp داشت و آنزیم مورد استفاده که باعث شکست در این جایگاه می‌شود (HinfI، Fermentase، آمریکا) است که پس از اثر بر این جایگاه ژنی نیز سبب ایجاد ۳ قطعه جدید به طول‌های ۲۸۵، ۱۹۷، ۸۸، ۱۹۷ و ۸۸، ۱۹۷، ۸۸، ۲۸۵ AG= می‌شود.

آنالیز آماری داده‌های حاصل از ژنوتایپ نمونه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آنالین و رایگان Open Epi صورت گرفت. برای هر پلی‌مورفیسم، یک جدول ۲×۲ شامل افراد بیمار و کنترل در ستون‌ها و هر یک از دو آلل در سطرها در نظر گرفته شد و برای بدست آوردن سطح معنی داری از تست مربع کای استفاده شد. سطح معنی داری $p < 0.05$ انتخاب شد. علاوه بر این odds ratios (OR) نیز با (۹۵٪ CI) تخمین زده شد.

نتایج

درصد و فراوانی آللی و ژنوتیپی مربوط به پلی‌مورفیسم مورد بررسی، در هر یک از گروه‌های کنترل و نرمال در جدول ۱ خلاصه شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد به طور کلی فراوانی آلل A بیش از آلل G است. در افراد بیمار، آلل G بیشتر و آلل A کمتر از افراد سالم بروز می‌کند. اگر چه تفاوت آن‌ها معنی دار نمی‌باشد (جدول ۱). ژنوتیپ GG نیز با اینکه در افراد بیمار

بین مراجعه کنندگان به همان بیمارستان که هیچ‌گونه اختلال گوارشی و کبدی، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های غدد و اختلال متابولیکی دیگر نداشتند انتخاب گردیدند. افرادی که دارای یکی از اختلالات گفته شده بودند، از مطالعه خارج شدند. پس از غربال‌گری، در نهایت ۸۹ بیمار IBD و ۲۰۱ نفر کنترل انتخاب شدند و با کسب رضایت آگاهانه، خون‌گیری از آن‌ها انجام گرفت.

میزان ۵ میلی‌لیتر خون از افراد مورد مطالعه گرفته شد و از آن DNA با استفاده از کیت استخراج DNA (Roche، آلمان) استخراج گردید. غلظت DNA از طریق روش اسپکتروفتومتری (Thermo، آمریکا)، جهت استفاده در مراحل بعدی مورد سنجش قرار گرفت. منطقه حاوی این پلی‌مورفیسم، با استفاده از تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (PCR) و با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Eppendorf، آلمان) تکثیر شد. پرایمرها (توالی پرایمر مستقیم: ۳'-CCCAAATTCAAGTGAAAAGCA-۵' و توالی پرایمر معکوس: ۳'-TGGGGGTAAAAGCAGAACG-۵') از شرکت سیناژن خریداری شدند. شرایط PCR شامل دناتوراسیون اولیه در ۹۴ درجه به مدت ۵ دقیقه، دناتوراسیون در ۹۴ درجه به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال در ۶۰ درجه به مدت ۱ دقیقه و تکثیر در دمای ۷۲ درجه به مدت ۱ دقیقه بود. سیکل‌های مربوطه به ترتیب شامل

جدول ۱. فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مربوط به IL22 (rs2227503)

آلل / ژنوتیپ	فراوانی گروه بیمار N=89	فراوانی گروه کنترل N=201	OR (95%CI)	P value
A	۱۴۰ (۷۸٫۶)	۳۳۱ (۸۲٫۳)	۱٫۲۶۵ (۰٫۸۰۸ - ۱٫۹۶۸)	۰٫۱۴۹
G	۳۸ (۲۱٫۳)	۷۱ (۱۷٫۷)	۰٫۷۹۰ (۰٫۵۰۹ - ۱٫۲۳۷)	۰٫۱۴۹
AA	۵۴ (۶۰٫۷)	۱۳۳ (۶۶٫۲)	۱٫۲۶۷ (۰٫۷۵۲ - ۲٫۱۲۳)	۰٫۱۸۵
AG	۳۲ (۳۵٫۹)	۶۵ (۳۲٫۳)	۰٫۸۵۱ (۰٫۴۴۸ - ۱٫۶۴۴)	۰٫۲۷۴
GG	۳ (۳٫۴)	۳ (۱٫۵)	۰٫۴۳۷ (۰٫۰۷۳ - ۲٫۵۸۱)	۰٫۱۷۰

بیشتر بروز می‌یابد ولی باز هم اختلاف حاصل، معنا دار نیست (Pvalue= ۰٫۱۷). بررسی آماری سایر ژنوتیپ‌ها از قبیل AA و AG نیز نتایج معنی داری را در پی نداشت.

بحث و نتیجه گیری

اگر چه اتیولوژی بیماری التهابی روده هنوز شناخته نشده است، ولی دلایلی روشن و متعددی وجود دارد که عواملی چون

۱ سیکل برای دناتوراسیون اولیه و ۳۵ سیکل برای سه مرحله بعدی بود. در ادامه، این محصولات PCR تحت تاثیر هضم آنزیمی با استفاده از تکنیک RFLP قرار گرفتند و در نهایت جهت شناسایی و تعیین ژنوتایپ، محصولات بدست آمده از RFLP به همراه سایبرگرین (Fermentase، آمریکا) جهت مشاهده محصولات بر روی ژل آگاروز ۲٫۵ درصد (Maxpure، اسپانیا)

دار یافتند (۱۸). مطالعه دیگری به بررسی چندین واریانت از جمله rs2227503 در بیماران مبتلا به پسوریازیس پلاکی مزمن پرداخت که آن هم از یافتن ارتباط بین آنها و مشخصات کلینیکی بیماران عاجز بود (۱۹). با توجه به همسویی این مطالعات با نتایج ما می توان نتیجه گیری نمود که این پلی مورفیسم با ماهیت التهابی این بیماری ها از جمله IBD ارتباطی ندارد. اما مشاهده اینکه واریانت های تعدادی (Copy Number Variation) در اگزون ۱ ژن IL-22 با بیماری پسوریازیس و لگاریس در ارتباط است (۲۰)، این مساله را گوشزد می کند که بایستی مطالعات بیشتری بر روی تاثیر این ژن و سایر واریانت ها در فرآیندهای التهابی انجام گیرد.

در پایان با توجه به اینکه منبع تولید سایتوکاین های IL-22، IL-17 سلول های یکسانی می باشند بهتر است سایتوکاین های مشابه تولید شده توسط این سلول ها در جمعیت افراد مبتلا به IBD مورد بررسی قرار گیرند. همینطور پیشنهاد می شود سایر پلی مورفیسم های IL-22 نیز در جمعیت بیشتری از بیماران مورد مطالعه واقع شوند. از آنجایی که مطالعات پلی مورفیسم از دیدگاه نژادی نیز قابل بررسی هستند، مطالعات چند نژادی در این زمینه مفید به نظر می رسند.

تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی در دانشگاه علوم پزشکی فسا با کد ۹۱۰۸۸ به تصویب رسیده است. نویسندگان این مقاله از پرسنل محترم مرکز تحقیقات میکروبی شناسی استاد البرزی که در انجام این پروژه تحقیقاتی همکاری نمودند تشکر می نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده اند.

استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی در ایجاد آن نقش دارند (۱). همچنین در بیماری التهابی روده، سایتوکاین ها می توانند دخیل می باشند که از سلول های متعددی ترشح می شوند. تحقیقات نشان می دهند که سلول های T کمکی نقش عمده ای در شروع و شکل گیری این بیماری دارند که تا حد زیادی وابسته به تولید سایتوکاین های التهابی نظیر IL-21 و IL-22 و IL-6 و TNF- α که توسط این سلول ها تولید می شوند (۱۷).

در این مطالعه تجربی با نمونه گیری از ۸۹ فرد مبتلا به IBD و ۲۰۱ فرد کنترل، پلی مورفیسم rs2227503 IL-22 بررسی شده است. الل های A و G در بیماران مبتلا به IBD بررسی گردید نتایج حاصله نشان داد که تفاوت معناداری در میزان بروز این الل ها بین دو گروه مورد مطالعه وجود ندارد و از نظر ژنوتایپی، ژنوتایپ GG در افراد IBD در مقایسه با افراد سالم افزایش دارد ولی تفاوت آنها معنادار نمی باشد. پس می توان نتیجه گرفت که تفاوتی در شیوع و بروز بیمای IBD در افرادی که پلی مورفیسم rs2227503 IL-22 را دارند، وجود ندارد و این پلی مورفیسم با افراد IBD ارتباطی ندارد.

تا آنجایی که ما آگاهی داریم و از نتیجه جستجوی منابع برمی آید، این نخستین مطالعه ای است که به بررسی این نوع ژنی در بیماری التهابی روده می پردازد. از این رو از جهت مقایسه کار خود با دیگران با محدودیت رو به رو بودیم. اما از آنجایی که بیماری های التهابی اصولاً از پاتوژنز نسبتاً مشترکی برخوردارند، نتایج ما قابل مقایسه با سایر مطالعات صورت گرفته بر روی بیماری های التهابی خواهد بود.

چندین مطالعه به بررسی نقش این پلی مورفیسم، به عنوان یک واریانت شایع، در بیماریهای التهابی پرداخته اند. Saeki و همکاران قادر به یافتن رابطه معنی داری بین rs2227503 نشدند اما مقایسه برخی دیگر از واریانت های شایع ژن IL-22 را معنی

disease. Journal of gastroenterology. 2004;39(12):1129-37.

3. Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, Kruijer W, Schuringa JJ, Renauld J-C. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line Pathways that are shared with and distinct from IL-10. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(37):33676-82.

References

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. 1996;39(5):690-7.
2. Kusugami K, Ina K, Ando T, Hibi K, Nishio Y, Goto H. Immunomodulatory therapy for inflammatory bowel

4. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *European journal of immunology*. 2006;36(5):1309-23.
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *American journal of epidemiology*. 1999;149(10):916-24.
6. Price W. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *Journal of medical genetics*. 1979;16(4):263-6.
7. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;124(2):521-36.
8. Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell D. The genetics of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001;15(6):731-48.
9. Wolk K, Haugen HS, Xu W, Witte E, Waggie K, Anderson M, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- γ are not. *Journal of molecular medicine*. 2009;87(5):523-36.
10. Ma H-L, Liang S, Li J, Napierata L, Brown T, Benoit S, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(2):597.
11. Geboes L, Dumoutier L, Kelchtermans H, Schurgers E, Mitera T, Renauld JC, et al. Proinflammatory role of the Th17 cytokine interleukin-22 in collagen-induced arthritis in C57BL/6 mice. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(2):390-5.
12. Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte J-M, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006;290(4):G827-G38.
13. Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, Fujino S, Deguchi Y, Araki Y, et al. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology*. 2005;129(3):969-84.
14. Wolk K, Witte E, Hoffmann U, Doecke W-D, Endesfelder S, Asadullah K, et al. IL-22 induces lipopolysaccharide-binding protein in hepatocytes: a potential systemic role of IL-22 in Crohn's disease. *The Journal of Immunology*. 2007;178(9):5973-81.
15. Sanchez-Muñoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(27):4280.
16. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(11):1691-5.
17. Roberts-Thomson IC, Fon J, Uylaki W, Cummins AG, Barry S. Cells, cytokines and inflammatory bowel disease: a clinical perspective. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2011;5(6):703-16.
18. Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, et al. Genetic polymorphisms in the gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *Journal of dermatological science*. 2013;71(2):148-150.
19. Weger W, Hofer A, Wolf P, El-Shabrawi Y, Renner W, Kerl H, et al. Common polymorphisms in the interleukin-22 gene are not associated with chronic plaque psoriasis. *Experimental dermatology*. 2009;18(9):796-8.
20. Prans E, Kingo K, Traks T, Silm H, Vasar E, Kõks S. Copy number variations in IL22 gene are associated with Psoriasis Vulgaris. *Human immunology*. 2013;74(6):792-5.



Original Article

Investigating IL-22 Gene Polymorphism in Patients Afflicted with Inflammatory Bowel Disease

Moravej A¹, Rasouli M^{2*}, Fathpour A³, Mirshafiey A³, Razavi SA³, Shamsdin SA⁴

1. Department of Immunology, Fasa University of Medical sciences, Fasa, Iran

2. Department of Immunology, Professor Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Shiraz University of Medical sciences, Shiraz, Iran

3. Department of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran

4. Gastroentrohepathology, Shiraz University of Medical sciences, Shiraz, Iran

Received: 24 Dec 2016

Accepted: 18 May 2017

Abstract

Background & Objective: inflammatory bowel disease is related to a group of chronic inflammatory disorders with unknown etiology which involves the digestive system. This disorder is divided into two major conditions including ulcerative colitis and crohn's disease. Recent studies show that interleukine-22, a member of IL-10 cytokine family, has influence on inflammatory processes during the disease. The purpose of this study was to investigate the relationship between IL-22 gene polymorphism (rs2227503) and the susceptibility to inflammatory bowel disease.

Materials & Methods: 89 patients and 201 healthy individuals who referred to the Namazi Hospital of Shiraz, Iran, participated in this case-control study. Blood samples were collected and their genomic DNA were extracted. Restriction fragment length polymorphisms-Polymerase chain reaction technique was performed. Data were analyzed using a Chi-square test.

Results: The frequencies of allele and genotypes in patients and control group were calculated. Although the frequency of G allele was greater in patients and A allele was lower in patients compared with control group, the difference was not statistically significant.

Conclusions: There is no statistically significant relationship between IL-22 gene polymorphism (rs2227503) and the susceptibility to inflammatory bowel disease.

More studies are required to clarify the exact role of IL-22 in pathogenesis of inflammatory bowel disease.

Keywords: IBD, IL-22, Polymorphism

*Corresponding author: Manoochehr Rasouli, Department of Immunology, Professor Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Shiraz, Iran.
Email: rasouliman@yahoo.com