DOI: 10.1234/knh.v0i0.60

مقاله پژوهشی

مجله دانش و تندرستی، دوره ۹، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۳
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

ارزیابی پلی‌مورفیسم 49AG ژن رمزکننده CTLA-4 در بیماران مبتلابه لوپوس اریتماتوی سیستمیک: مطالعه مرور منظم و متاآنالیز

مهدیه شجاع[۱]، مهرداد آقایی[۲]، مصطفی قربانی*[۳]، پاتریشیا خشایار[۴]، عباسعلی کشتکار[۵]، رامین محبی[۶]

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات استئوپورز- پژوهشگر.
۲- دانشگاه علوم پزشکی گلستان- مرکز تحقیقات بافت همبند و استخوان- فوق تخصص روماتولوژی- استادیار.
۳- دانشگاه علوم پزشکی البرز- دانشکده پزشکی- گروه پزشکی اجتماعی- استادیار.
۴- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات استئوپورز- پژوهشگر- دانشجوی دکترای بیوتکنولوژی.
۵- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات استئوپورز- اپیدمیولوژیست- استادیار.
۶- دانشگاه علوم پزشکی شاهد- پزشک عمومی- پژوهشگر.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۲۷، **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۲/۹/۱۱

چکیده

مقدمه: *آنتی ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتوتوکسیک نقش مهمی در بازدارندگی فعالیت سلول‌های T بر عهده دارد. به‌نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم 49AG مرتبط با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک باشد اما نتایج مطالعاتی که تاکنون انجام شده است متناقض می‌باشد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی بیشتر این ارتباط انجام شده است.*

مواد و روش‌ها: *جستجو از بانک‌های SID (Scientific Information Database)، Iran medex، Irandoc، OVID، Science Direct، Pubmed، Scopus انجام شد. کلیه مقالات تا تاریخ ۳۰ دسامبر ۲۰۱۱ مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه ۱۱ مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط بین داده‌ها، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ در نظر گرفته شد. در صورت وجود هتروژنیتی از مدل تصادفی (با استفاده از روش درسیمونیان و لیرد) و در صورت عدم‌وجود هتروژنیتی، از مدل ثابت (با استفاده از روش مانتل هنزل) استفاده گردید.*

نتایج: *در مجموع ۱۵ مطالعه در ارتباط با پلی‌مورفیسم 49AG و بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک وارد مطالعه گردید. ۱۷۰۵ فرد بیمار و ۲۲۹۹ فرد سالم به‌عنوان گروه مورد بررسی قرار گرفتند. در بررسی حاضر هیچ‌گونه ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم مورد بررسی و بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک در هیچ یک از گروه‌های نژادی یافت نشد.*

نتیجه‌گیری: *در متا آنالیز حاضر، هیچ‌گونه ارتباطی بین پلی‌مورفیسم 49AG و بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک یافت نشد. پیشنهاد می‌گردد در آینده با افزایش حجم نمونه، نتایج دقیق‌تری به‌دست آورد.*

واژه‌های کلیدی: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، پلی‌مورفیسم 49AG، CTLA-4، متا آنالیز.

***نویسنده مسئول:** تهران- بیمارستان شریعتی- طبقه پنجم- پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، **تلفن:** ۰۹۱۲۵۸۵۵۰۲۱، **Email:** mqorbani1379@gmail.com

ارجاع: شجاع مهدیه، آقایی مهرداد، قربانی مصطفی، خشایار پاتریشیا، آملی مهسا، کشتکار عباسعلی، محبی رامین. ارزیابی پلی‌مورفیسم 49AG ژن رمزکننده CTLA-4 در بیماران مبتلابه لوپوس اریتماتوی سیستمیک: مطالعه مرور منظم و متاآنالیز. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۳؛۹(۳):۱۱-۲۰.

Archive of SID

www.SID.ir

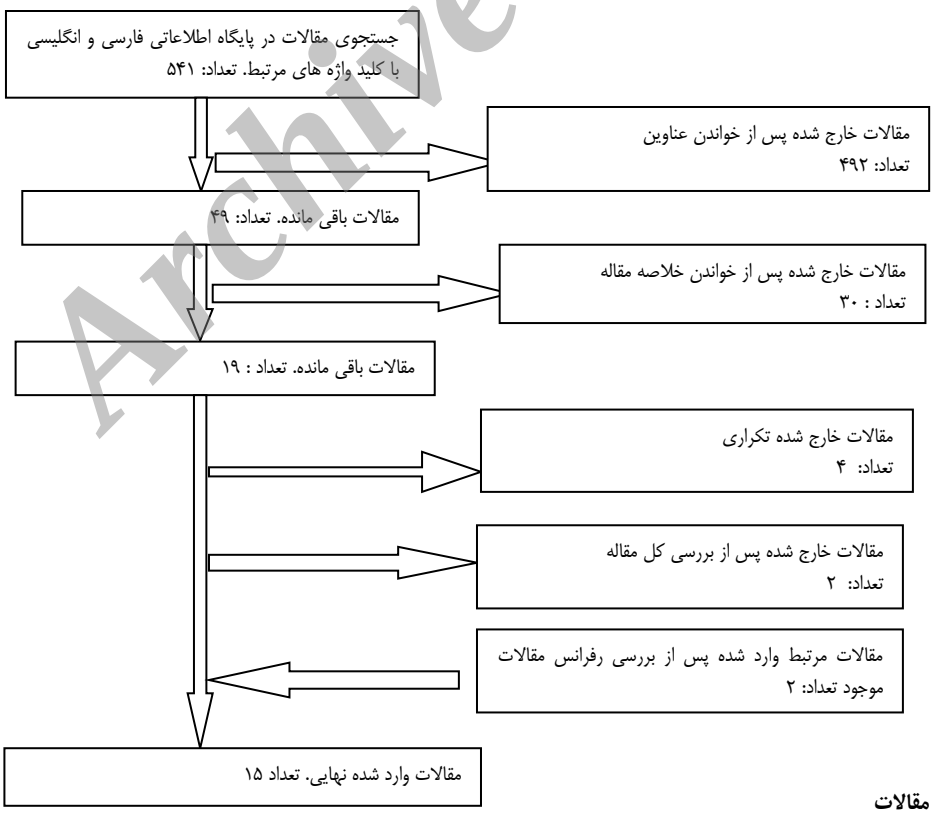
مقدمه

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک بیماری التهابی چند سیستمی مزمن با علت ناشناخته می‌باشد (۱). بیماری در زنان شایع‌تر بوده و بیشتر موارد گزارش شده آن در دهه‌های دوم، سوم و چهارم زندگی گزارش می‌گردد (۲). علت بیماری ناشناخته است اما دو عامل ژنتیک و محیط در بروز آن دخیل می‌باشند (۳). ژن CTLA-4 برروی سلول‌های T بیان می‌شود که فعالیت این سلول‌ها را مهار می‌کند (۴ و ۵). در موارد التهابات خود ایمنی، ژن CTLA-4 گیرنده‌های سلول‌های T را تضعیف می‌کند تا از پاسخ‌های واکنشی جلوگیری کند (۶ و ۷). اختلال ایمونولوژیک اتو آنتی‌بادی‌ها علیه اجزای سلولی منجر به فعال شدن سلسله‌ای از واکنش‌های ایمونولوژیک و التهابی شده و در نهایت موجب بروز تخریب سلولی و بافتی می‌گردد (۸). این اتو آنتی‌بادی‌ها در ظهور بسیاری از بیماری‌ها در ارگان‌های مختلفی از قبیل کلیه‌ها، قلب، ریه، مفاصل و سیستم ایمنی نقش دارند (۹). مکان ژن CTLA-4 در 2q33 می‌باشد (۱۰). پلی‌مورفیسم‌های این ژن با بیماری‌های اتوایمیون مختلفی از قبیل بیماری گریوز، دیابت تیپ ۱، بیماری تیروئید، آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوی سیستمیک در ارتباط می‌باشند (۱۱). یکی از این پلی‌مورفیسم‌ها، 49AG می‌باشد که در ناحیه اگزون ۱ واقع شده است. تاکنون بررسی‌های فراوانی در ارتباط با این پلی‌مورفیسم انجام شده است اما نتایج متناقض می‌باشد (۱۲-۱۵). بنابراین هدف از این مطالعه مرور منظم بررسی اثر این پلی‌مورفیسم بر بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک از طریق آنالیز نتایج سایر مطالعات انجام شده در این زمینه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

استراتژی جستجوی مقالات: جهت جستجوی مقالات از کلمات کلیدی " Systemic Lupus Erythematous [mh]" or "Systemic Lupus Erythematous [tiab]" or "SLE" or "CTLA-4" or "CTLA4" or " 49AG" or "49AG polymorphism" and " (Systemic Lupus Erythematous [mh] OR Systemic Lupus Erythematous [tiab]) AND (CTLA-4 OR CTLA4)" استفاده گردید. جستجو از بانک‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی زبان شامل IranDOC، SID، IranMedex، OVID، Science Direct، Medline، PubMed، Scopus، Embase و CINAHL انجام شد. کلیه مقالات تا تاریخ ۳۰ دسامبر ۲۰۱۱ مورد بررسی قرار گرفتند. فهرست منابع مقالات یافت شده نیز مورد بررسی قرار گرفت.

کلیه مطالعات مقطعی، آینده‌نگر یا گذشته‌نگر که به بررسی پلی‌مورفیسم موردنظر پرداخته بودند، وارد مطالعه گردیدند. مقالاتی که پلی‌مورفیسم‌های دیگر ژن CTLA-4 و یا ژن‌های دیگر در ارتباط با بیماری لوپوس را مورد بررسی قرار داده بودند از مطالعه خارج گردیدند.



شکل ۱- فلوچارت انتخاب مقالات

Archive of SID
www.SID.ir

همچنین مقالاتی که ارتباط ژن CTLA-4 را با سایر بیماری‌ها نشان می‌دادند نیز از مطالعه خارج شدند. مقالات مروری، گزارشات موردی و چکیده‌های مطرح شده در کنگره‌ها نیز مورد بررسی قرار نگرفتند. چنانچه چندین مقاله در یک جمعیت انجام شده بود، تنها مطالعه‌ای که بیشترین حجم مطالعه را داشت، بررسی گردید.

کلیه مقالات جمع‌آوری شده، به‌طور مستقل توسط دو پژوهشگر از لحاظ کیفیت روش‌شناسی مورد بررسی قرار گرفتند و مقالاتی که تفاوت‌های شدیدی با حداقل شاخص‌های ارزیابی منتقدانه مقالات داشتند از مطالعه خارج گردیدند. اختلاف‌نظر بین دو پژوهشگر به فرد صاحب‌نظر سوم واگذار شد. فرم ارزیابی کیفیت مقالات (Checklist) توسط پژوهشگران و بر حسب شرایط مطالعه طراحی گردید.

داده‌ها باتوجه به معیار استاندارد و معیارهای ورود مقالات، توسط دو پژوهشگر از مطالعات استخراج گردید. اختلاف نظرها به فرد صاحب‌نظر سوم واگذار شد. شاخص‌های استخراج شده از مقالات شامل سال انتشار، نویسنده اول مقاله، کشور انجام مطالعه، جامعه مورد مطالعه (Base population)، حجم نمونه، قومیت، منطقه جغرافیایی ارتباط پلی‌مورفیسم با بیماری لوپوس، فراوانی الل‌ها و فراوانی ژنوتیپ‌ها بودند.

نتایج

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه 11 مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط بین داده‌ها، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ در نظر گرفته شد. تعادل هاردی- واینبرگ (HWE) برای تمامی گروه‌های کنترل با استفاده از آزمون نکویی برازش ارزیابی گردید. عدم تجانس (هتروژنیتی) بین مطالعات با استفاده از آزمون‌های کای-دو مورد بررسی قرار گرفت و مقدار P<۰/۱ به‌عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. در صورت وجود هتروژنیتی از مدل تصادفی (با استفاده از روش درسیمونیان و لیرد) استفاده گردید و در صورت عدم‌وجود هتروژنیتی، از مدل ثابت (با استفاده از روش مانتل هنزل) استفاده شد. تورش انتشار (Publication bias) با استفاده از آزمون رگرسیون خطی ایگر بررسی و مقدار P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معناداری لحاظ شد.

در مجموع ۱۴ مقاله چاپ شده، واجد شرایط بودند که به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم 49AG ژن CTLA-4 با بیماری لوپوس پرداخته بودند (۱۲-۲۵). از آنجایی‌که پارک و همکاران در بررسی خود، دو جمعیت مختلف را به‌صورت جداگانه مورد بررسی قرار داده بودند، بنابراین نتایج ایشان به‌عنوان دو مطالعه مجزا در نظر گرفته شد (۱۳) و در نهایت ۱۵ مطالعه با احتساب ۱۷۰۵ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک و ۲۲۹۹ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۱). توزیع ژنوتیپ افراد کنترل در تمامی مطالعات با تعادل هاردی-واینبرگ (HWE) مطابقت داشت. از مجموع ۱۵ مطالعه، ۸ مطالعه به جمعیت آسیایی، ۶ مطالعه به جمعیت قفقازی (سفید پوست) و یک مطالعه نیز به جمعیت آفریقایی- امریکایی اختصاص داشتند (جدول ۱).

نتایج اصلی این متاآنالیز به همراه آزمون هتروژنیتی در جدول ۲ خلاصه شده است. همان‌طورکه مشاهده می‌گردد ارتباط ژنوتیپ‌های مختلف با بیماری به‌صورت کلی و به تفکیک در نژادهای آسیایی، قفقازی (سفیدپوست) و آفریقایی- امریکایی بررسی شده است. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد هیچ یک از الل‌ها و ژنوتیپ‌های مربوطبه پلی‌مورفیسم مورد بررسی در مجموع و به تفکیک نژادهای مختلف ارتباط معناداری با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک نشان ندادند. شکل ۷-۲ نمودار انباشت نسبت شانس ژنوتیپ و الل‌های مختلف برای ابتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک را نشان می‌دهد.

براساس آزمون ایگر، هیچ‌گونه تورش انتشاری مشاهده نگردید. مقدار ضریب رگرسیون و سطح معنی‌داری این آزمون برای آلل مختلف بدین شرح است:

(AA در مقابل AG/GG: β0=- ۱/۹۶ و P=۰/۳۶؛ AA/AG در مقابل GG: β0=۰/۳۲ و P=۰/۸۹؛ AA در مقابل GG: β0=۲/۹۴ و P=۰/۲۹؛ AA در مقابل AG: β0=- ۱/۴۵ و P=۰/۲۹؛ AG در مقابل GG: β0=- ۰/۶۳ و P=۰/۷۵؛ A در مقابل G: β0=- ۸/۹۹ و P=۰/۲۰).

بحث

مطالعات مختلفی عنوان می‌کنند که عوامل محیطی و ژنتیکی در کنار یکدیگر احتمال ابتلا به بیماری را افزایش می‌دهند (۲۶). اما وراثت یکی از عوامل خطر مهم ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک به‌شمار می‌رود. آنتی ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) نقش مهمی در بازدارندگی فعالیت سلول‌های T بر عهده دارد (۲۷). کاهش بیان یا سطح عملکرد CTLA-4 در پاتوژنز اختلالات خود ایمنی نظیر لوپوس اریتماتوی سیستمیک مؤثر می‌باشد. مطالعات مختلفی به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم 49AG ژن CTLA-4 با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک پرداخته‌اند اما نتایج آنها متناقض می‌باشد (۱۷-۲۵). با استفاده از مطالعات مروری و متاآنالیزها می‌توان بر محدودیت‌هایی از قبیل حجم نمونه پایین و توان پایین مطالعه غلبه کرد.

Archive of SID
www.SID.ir

در متاآنالیز حاضر نیز، ۱۵ مطالعه چاپ شده با احتساب ۱۷۰۵ فرد بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک و ۲۲۹۹ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند.

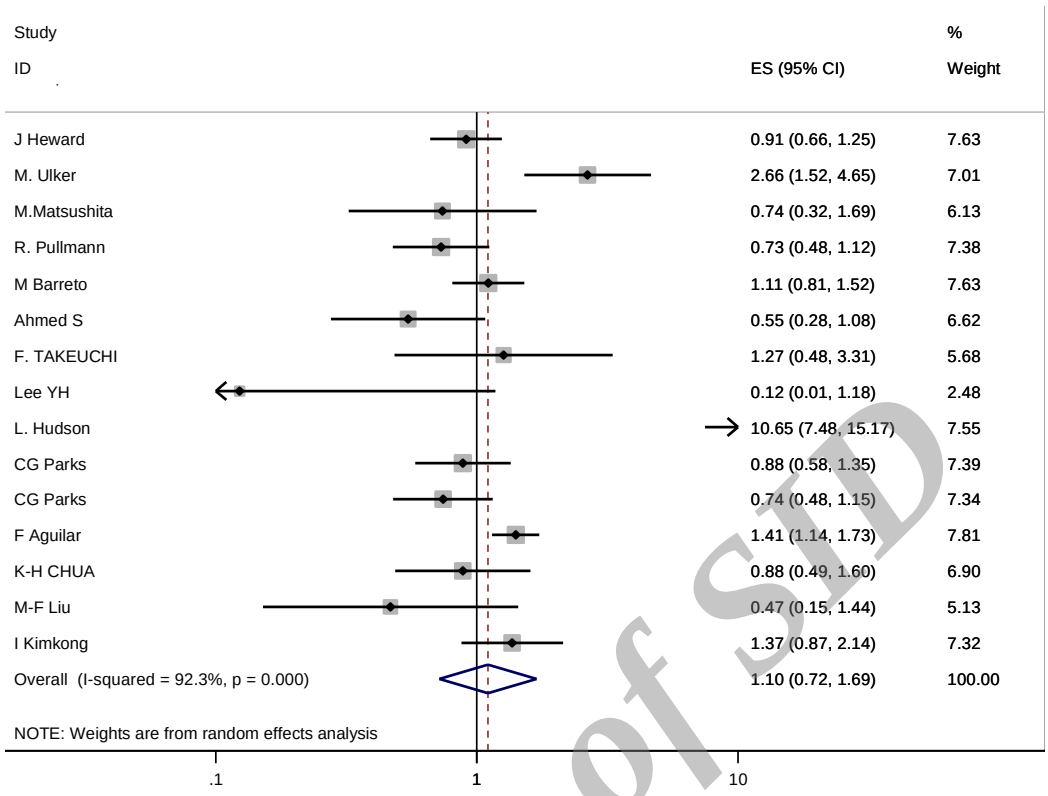
جدول ۱- مشخصات مربوطبه هر یک مطالعات انجام شده در خصوص پلی‌مورفیسم 49AG از ژن رمزکننده CTLA-4

مطالعه (سال)	کشور	نژاد	حجم نمونه مورد شاهد		روش انجام	P.V
هیوارد و همکاران (۱۹۹۹)	انگلستان	قفقازی	۱۲ ۶	۳۶ ۳	PCR-RFLP	غیر معنادار
اواکر و همکاران (۲۰۰۹)	ترکیه	قفقازی	۴۷	۱۰ ۰	PCR-RFLP	ژنوتیپ AA (P<۰/۰۵)
ماتسوشیتا و همکاران (۱۹۹۹)	ژاپن	آسیایی	۷۱	۱۵ ۰	PCR-PHFA	غیر معنادار
پولمن و همکاران (۱۹۹۹)	اسلواکی	قفقازی	۱۰ ۲	۷۶	PCR-RFLP	توزیع ژنوتیپ و الل‌ها (P<۰/۰۵)
پارکس و همکاران (۲۰۰۴)	امریکا	افریقایی-امریکایی	۱۴ ۱	۷۲	PCR-RFLP	غیر معنادار
پارکس و همکاران (۲۰۰۴)	امریکا	قفقازی	۸۵	۲۰۲	PCR-RFLP	غیر معنادار
باریتو و همکاران (۲۰۰۴)	پرتغال	قفقازی	۱۲۵	۱۸۵	PCR-RFLP	غیر معنادار
چوآ و همکاران (۲۰۱۰)	مالزی	آسیایی	۱۳۰	۱۳۰	PCR-RFLP	غیر معنادار
احمد و همکاران (۲۰۰۱)	ژاپن	آسیایی	۱۱۳	۲۰۰	PCR-RFLP	ژنوتیپ GG و الل g (P<۰/۰۵)
تاکیوچی و همکاران (۲۰۰۳)	ژاپن	آسیایی	۴۷	۱۰۷	PCR-RFLP	غیر معنادار
لی و همکاران (۲۰۰۰)	کره	آسیایی	۸۰	۸۶	PCR-RFLP	توزیع ژنوتیپ و الل‌ها (P<۰/۰۵)
هادسون و همکاران (۲۰۰۲)	کره	آسیایی	۱۳۰	۲۰۰	PCR-RFLP	غیر معنادار
آگویلار و همکاران (۲۰۰۳)	اسپانیا	قفقازی	۲۷۶	۱۹۴	PCR-ARMS	غیر معنادار
لیو و همکاران (۲۰۰۱)	چین	آسیایی	۸۱	۸۱	PCR-RFLP	غیر معنادار
کیم کونگ و همکاران (۲۰۱۱)	تایلند	آسیایی	۱۵۱	۱۵۳	PCR-RFLP	غیر معنادار

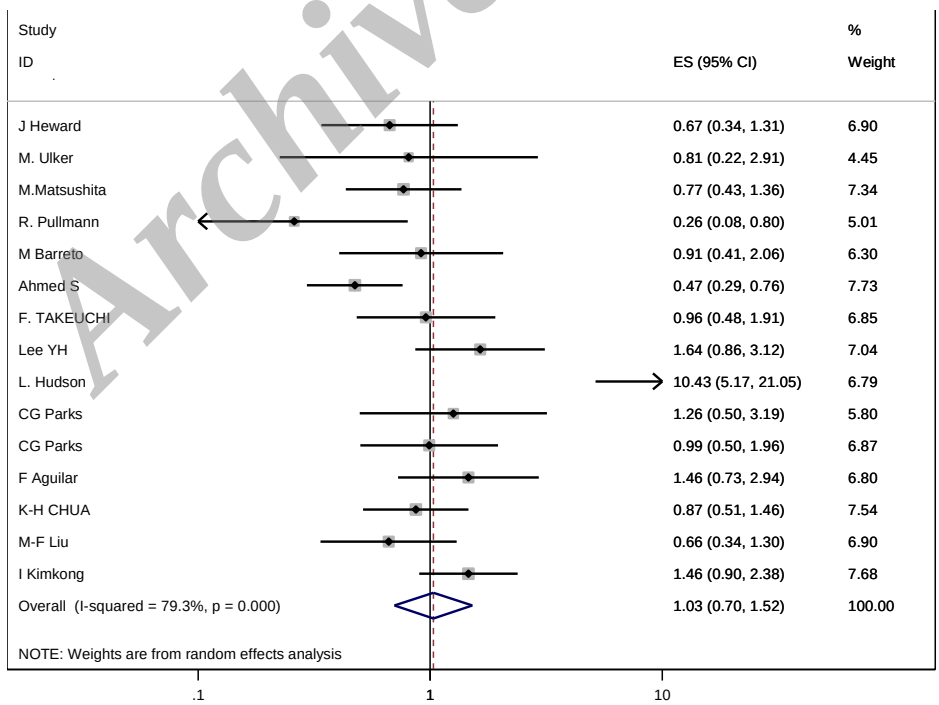
جدول ۲- متاآنالیز پلی‌مورفیسم 49AG از ژن رمزکننده CTLA-4 در کل و به تفکیک نژاد

ژنوتیپ/الل	جمعیت	تعداد مطالعه	حجم نمونه مورد شاهد		آزمون ارتباط OR CI95% P.V		آزمون هتروژنیتی مدل I2 P.V	
AA در مقابل GG /AG	کل	۱۵	۱۷۱۸	۲۲۸۶	۱/۱	۰/۷۲-۱/۶۹	۰/۶۵	تصادفی	۹۲/۳	<۰/۰۰۱
	آسیایی	۸	۸۲۳	۱۱۰۷	۰/۹۹	۰/۳۶-۲/۷۵	۰/۹۹	تصادفی	۹۴/۵	<۰/۰۰۱
	قفقازی	۶	۷۵۴	۱۱۰۷	۱/۱	۰/۸۲-۱/۵	۰/۵۱	تصادفی	۷۷/۹	<۰/۰۰۱
	افریقایی- امریکایی	۱	۱۴۱	۷۲	۰/۸۸	۰/۵۸-۱/۳۴	۰/۵۶	-----	-------	--------
AA /AG در مقابل GG	کل	۱۵	۲۲۸۶	۱۷۱۸	۱/۰۳	۰/۷-۱/۵۱	۰/۸۷	تصادفی	۷۹/۳	<۰/۰۰۱
	آسیایی	۸	۸۲۳	۱۱۰۷	۱/۲	۰/۶۶-۲/۱۸	۰/۵۴	تصادفی	۸۸/۱	<۰/۰۰۱
	قفقازی	۶	۷۵۴	۱۱۰۷	۰/۸۵	۰/۶۲-۱/۱۹	۰/۳۵	ثابت	۳۱/۴	۰/۲۰
	افریقایی- امریکایی	۱	۷۲	۱۴۱	۱/۲۶	۰/۴۹-۳/۱۹	۰/۶۲	------	-------	--------
AAدر مقابل GG	کل	۱۵	۹۸۰	۱۲۵۷	۰/۹۷	۰/۵۳-۱/۷۶	۰/۹۱	تصادفی	۸۴/۹	<۰/۰۰۱
	آسیایی	۸	۴۳۲	۵۸۱	۱/۰۴	۰/۳۵-۳/۱۲	۰/۹۴	تصادفی	۹۱/۴	<۰/۰۰۱
	قفقازی	۶	۴۸۶	۶۴۲	۰/۸۷	۰/۶۲-۱/۲۳	۰/۴۴	ثابت	۳۹/۰	۰/۱۴
	افریقایی- امریکایی	۱	۶۲	۳۴	۱/۱۳	۰/۴۱-۳/۰۹	۰/۸	------	-------	--------
AA در مقابل AG	کل	۱۵	۱۳۵۵	۱۷۴۹	۱/۱۱	۰/۸۲-۱/۴۹	۰/۴۸	تصادفی	۶۶/۰	<۰/۰۰۱
	آسیایی	۸	۵۵۱	۶۸۲	۱/۰	۰/۵۴-۱/۸۴	۰/۹۹	تصادفی	۷۵/۹	<۰/۰۰۱
	قفقازی	۶	۶۷۶	۱۰۰۳	۱/۱۵	۰/۸۴-۱/۵۷	۰/۳۸	تصادفی	۵۲/۰	۰/۰۶
	افریقایی- امریکایی	۱	۱۲۸	۶۴	۰/۸۷	۰/۴۷-۱/۶۲	۰/۸۷	-----	-------	--------
AG در مقابل GG	کل	۱۵	۱۱۰۴	۱۵۶۶	۰/۹۸	۰/۷-۱/۳۸	۰/۹۴	تصادفی	۷۰/۷	<۰/۰۰۱
	آسیایی	۸	۶۶۳	۹۵۱	۱/۱۵	۰/۶۹-۱/۹۱	۰/۵۸	تصادفی	۸۲/۰	<۰/۰۰۱
	قفقازی	۶	۳۴۸	۵۶۹	۰/۸	۰/۵۶-۱/۱۳	۰/۲۱	ثابت	۲۶/۳	۰/۲۳
	افریقایی- امریکایی	۱	۹۳	۴۶	۱/۳	۰/۴۹-۳/۳۹	۰/۵۹	------	-------	--------
A در مقابل G	کل	۱۵	۳۸۴۶	۴۵۷۲	۱/۲۳	۱/۷۶-۰/۸۶	۰/۲۵	تصادفی	۹۲/۷	<۰/۰۰۱
	آسیایی	۸	۲۰۵۶	۲۲۱۴	۱/۴۳	۰/۷۶-۲/۷	۰/۲۶	تصادفی	۹۵/۵	<۰/۰۰۱
	قفقازی	۶	۱۵۰۸	۲۲۱۴	۱/۰۳	۰/۸-۱/۳۱	۰/۸۴	تصادفی	۵۹/۴	۰/۰۳۱
	افریقایی- امریکایی	۱	۲۸۲	۱۴۴	۰/۹۹	۰/۶۵-۱/۵	۰/۹۸	-----	-------	--------

Archive of SID
www.SID.ir

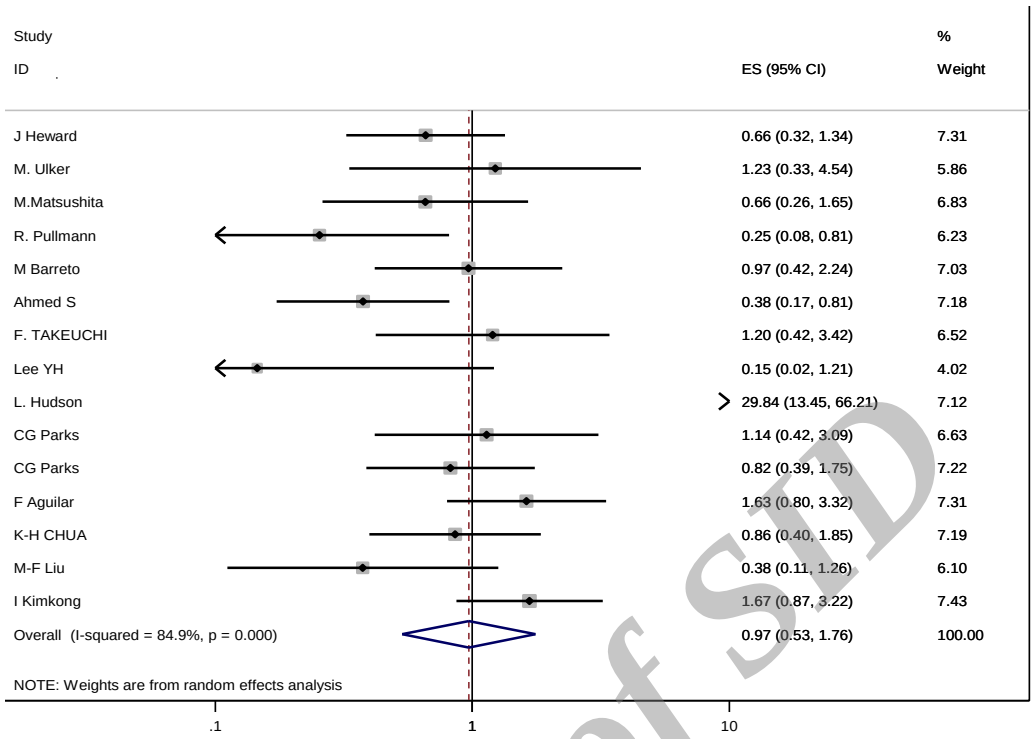


شکل ۲- نمودار انباشت نسبت شانس ژنوتیپ AA در مقابل GG /AG برای ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک

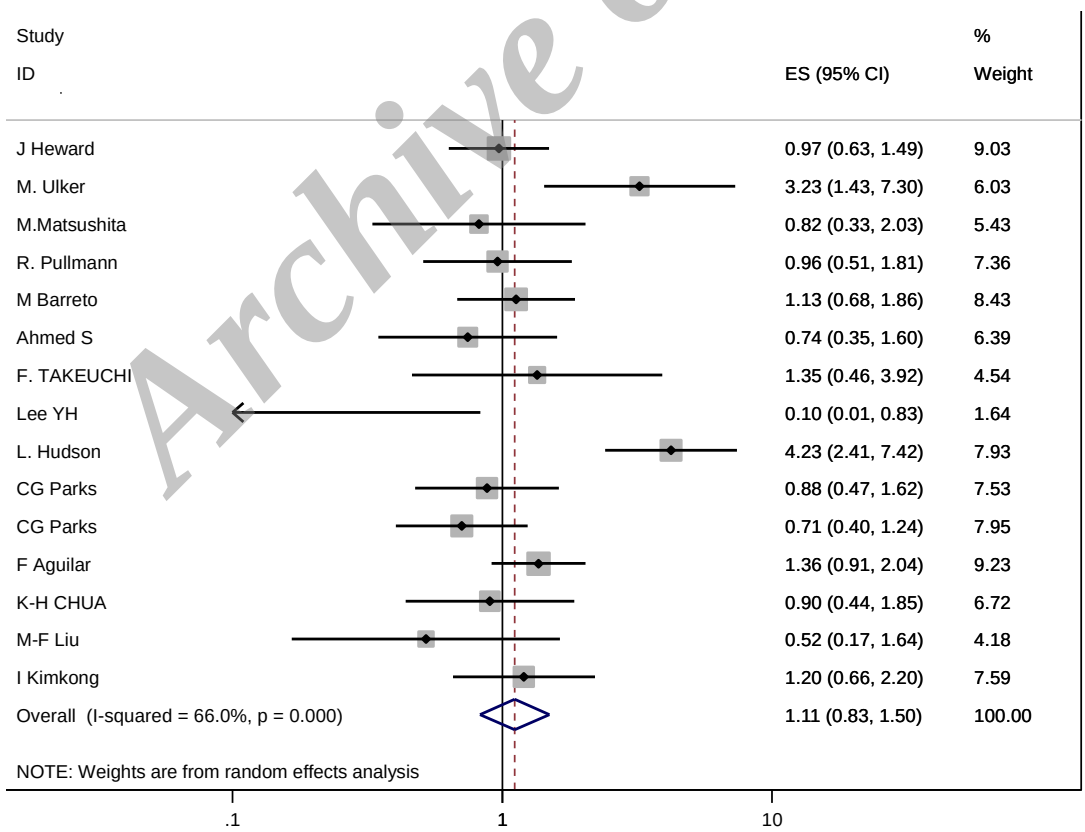


شکل ۳- نمودار انباشت **نسبت شانس** ژنوتیپ AA /AG در مقابل GG برای ابتلا به **بیماری لوپوس** اریتماتوی سیستمیک

Archive of SID
www.SID.ir

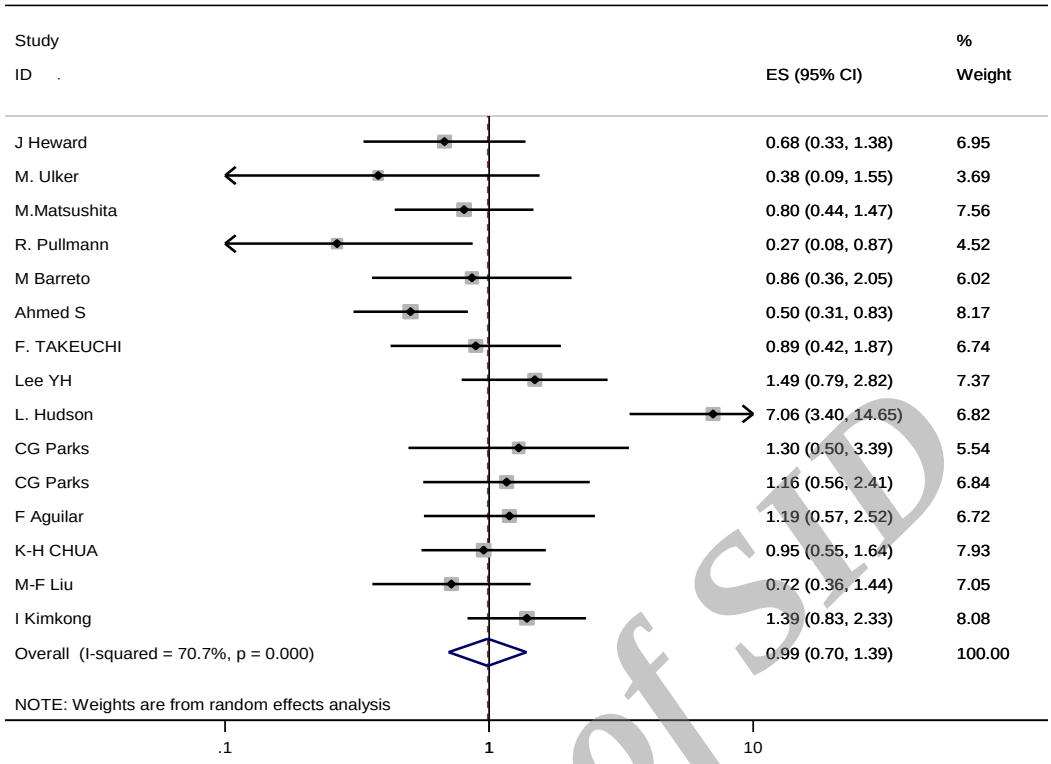


شکل ۴- نمودار انباشت **نسبت شانس** ژنوتیپ AA در مقابل GG برای ابتلا به **بیماری لوپوس** اریتماتوی سیستمیک

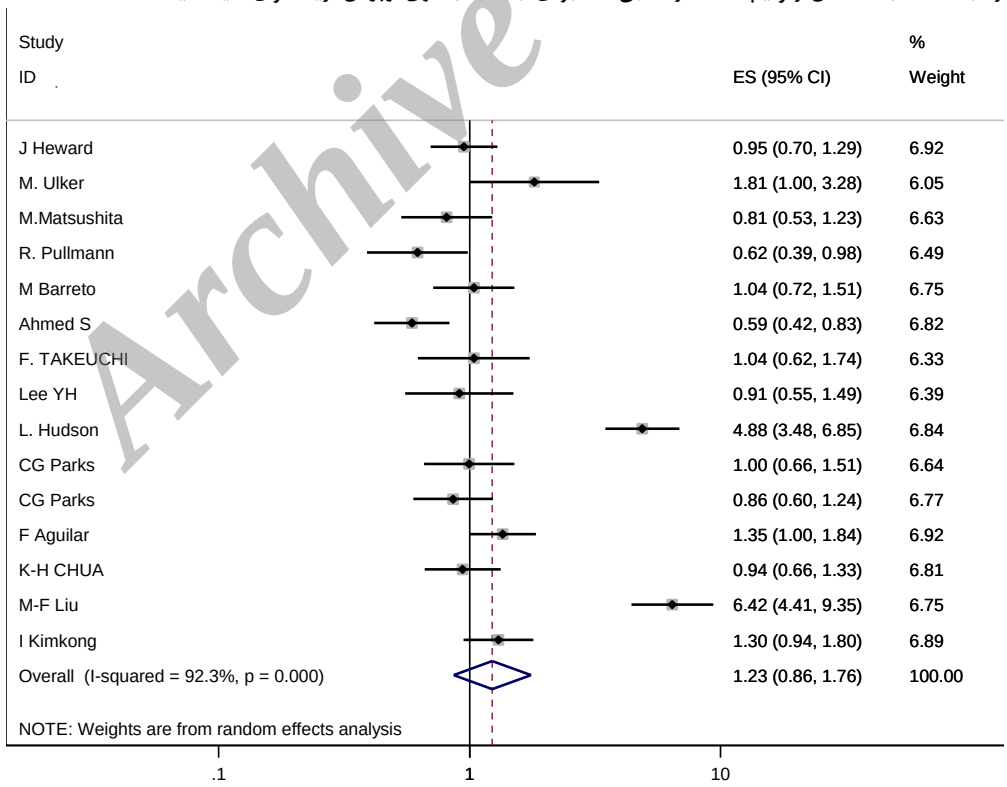


شکل ۵- نمودار انباشت **نسبت شانس** ژنوتیپ AA در مقابل AG برای ابتلا به **بیماری لوپوس** اریتماتوی سیستمیک

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۶- نمودار انباشت **نسبت شانس** ژنوتیپ AG در مقابلGG برای ابتلا به **بیماری لوپوس** اریتماتوی سیستمیک



شکل ۷- نمودار انباشت **نسبت شانس** آلل A در مقابل G برای ابتلا به **بیماری لوپوس** اریتماتوی سیستمیک

Archive of SID
www.SID.ir

همان‌طورکه نتایج نشان داد هیچ یک از ژنوتیپ‌ها و الل‌های پلی‌مورفیسم مورد بررسی ارتباطی با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک نداشتند. این عدم‌ارتباط در بین نژادهای مختلف نیز صادق بود. باتوجه به نتایج به‌دست آمده از مجموع مطالعات می توان این‌چنین استنباط کرد که پلی‌مورفیسم مورد بررسی ارتباطی با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک ندارد. هرچند شاید مطالعاتی که در آینده در ارتباط با این پلی‌مورفیسم انجام شود نتایج متفاوتی ایجاد کند. همان‌طورکه در جدول ۱ مشاهده می‌گردد پلی‌مورفیسم مورد بررسی در نژادهای یکسان، نتایج متفاوتی را نشان داده است، توضیح این مطلب که یک پلی‌مورفیسم واحد، متفاوت عمل می‌کند می‌تواند به‌علت درگیر بودن عوامل مختلف در بروز بیماری باشد که از آن میان می‌توان به عواملی همچون سن، جنسیت، سن شروع بیماری، شدت بیماری، سابقه خانوادگی، رابطه خویشاوندی والدین، مصرف داروهای مشخص، مصرف سیگار، درگیری ژن‌هایی همانند عامل نکروز توموری (TNF)، اینترلوکین‌ها، گیرنده Fcγ و MHC اشاره کرد.

نتایج مطالعه حاضر متفاوت با مطالعه‌ای می‌باشد که توسط Lee و همکاران انجام شده است (۲۸). در مطالعه‌ای که توسط ایشان انجام شده است در مجموع ۱۰ مطالعه (۶ مطالعه در جمعیت آسیایی و ۴ مطالعه در جمعیت قفقازی) مورد بررسی قرار گرفته است و بر خلاف بررسی حاضر ژنوتیپ GG و الل G به‌طور معناداری در جمعیت آسیایی با بیماری لوپوس مرتبط بودند. شاید علت این تفاوت را می‌توان به پایین بودن حجم نمونه مطالعاتی که توسط ایشان بررسی شده است، نسبت داد. همان‌طورکه در نتایج بررسی حاضر مشاهده گردید با افزایش تعداد مطالعات و به همان نسبت حجم نمونه، نتایج متفاوتی حاصل شده است. در نهایت باید اظهار کرد هر چند در بررسی حاضر رابطه معناداری بین پلی‌مورفیسم 49AG از ژن CTLA-4 با بیماری لوپوس در هیچ یک از نژادها مشاهده نگردید، شاید در آینده با انجام مطالعات بیشتر در جوامع مختلف و با حجم نمونه بالا بتوان نتایج محکم‌تری در ارتباط با اثر این پلی‌مورفیسم بر بیماری به‌دست آورد.

References

1. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor familials. N Engl J Med 1996;334:1717-25.
2. Utz PJ. Multiplexed assays for identification of biomarkers and surrogate markers in systemic lupus erythematosus. Lupus 2004; 13(5):304-11.
3. Kyogoku C, Tsuchiya N: A compass that points to lupus: genetic studies on type I interferon pathway. Genes Immun 2007;8:445-455.
4. Greenwald RJ, Latchman YE, Sharpe AH. Negative coreceptors on lymphocytes. Curr Opin Immunol 2002;14:391-396.
5. Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T, Tsuzaka K, et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population. J Rheumatology 2001;40:662-667.
6. Eagar TN, Karandikar NJ, Bluestone JA, Miller SD. The role of CTLA-4 in induction and maintenance of peripheral T cell tolerance. Eur J Immunol 2002;32:972-981.
7. Parks CG, Hudson LL, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, et al. CTLA-4 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a population-based study of whites and African-Americans in the southeastern United States. J Lupus 2004;13(10):784-91.
8. Utz PJ. Multiplexed assays for identification of biomarkers and surrogate markers in systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13:304-11.
9. Ariyan C, Salvalaggio P, Fecteau S, Deng S, Rogozinski L, Mandelbrot D, et al. Cutting edge: transplantation tolerance through enhanced CTLA- 4 expression. J Immunol 2003;171:5673-5677.
10. Lafage-Pochitaloff M, Costello R, Couez D, et al. Human CD28 and CTLA-4 Ig superfamily genes are located on chromosome 2 at bands q33-q34. Immunogenetics 1990;31:198-201.
11. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases – a general susceptibility gene to autoimmunity?. Genes Immun 2000;1:170-184.
12. Ulker M, YazisizV, Sallakci N, Avci AB, Sanlioglu S, Yegin O, et al. CTLA-4 gene polymorphism of exon 1 (+ 49 A/G) in Turkish systemic lupus erythematosus patients. International Journal of Immunogenetics 2009;36:245-250.
13. Parks CG, Hudson LL, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Pandey JP. CTLA-4 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a population-based study of whites and African-Americans in the southeastern United States. J Lupus 2004;13(10):784-91.
14. Chua KH, Puah SM, Chew CH, Tan SN, Lian LH. Study of the CTLA-4 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus (SLE) samples from Malaysia. Annals of Human Biology 2010;37(2):274-280.
15. Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T, Tsuzaka K, et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population. J Rheumatology 2001;40:662-667.
16. Heward J, Gordon C, Allahabadia A, H Barnett A, A Franklyn J, C L Gough S. The A-G polymorphism in exon 1 of the CTLA-4 gene is not associated with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1999;58:193-195.
17. Matsushita M, Tsuchiya N, Shiota M, Komata T, Matsuta K, Zama K, et al. Lack of a strong association of CTLA-4 exon 1 polymorphism with the susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese: an association study using a novel variation screening method. Tissue Antigens 1997;54:578-584.
18. Pullmann R Jr, Lukac J, Skerenova M, Rovensky J, Hybenova J, Melus V, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) dimorphism in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1999;17:725-729.
19. Barreto M, Santos E, Ferreira R, Fesel C, Fontes MF, Pereira C, et al. Evidence for CTLA4 as a susceptibility gene for systemic lupus erythematosus. Eur J Hum Genet 2004;12:620-626.
20. Takeuchi F, Kawasugi K, Nabeta H, Mori M, Tanimoto K. CTLA-4 dimorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumato 2003;l(21):527-528.
21. Lee YH, Choi SJ, Kim YR, Ji JD, Song GG, PM G, et al. Polymorphisms of CTLA-4 exon 1 and promoter genes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. J Korean Rheum Assoc 2000;7(1):53-61.

Archive of SID
www.SID.ir

22. Liu MF, Wang CR, Lin LC, Wu CR. CTLA-4 gene polymorphism in promoter and exon-1 regions in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2001;10:647-649.

23. Aguilar F, Torres B, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A, Gonzalez-Escribano MF. CTLA4 polymorphism in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Hum Immunol 2003:64:936-940.

24. Kimkong I, Nakkuntod J, Sae-Ngow S, SnabboonT, Avihingsanon Y, Hirankarn N. Association between CTLA-4 polymorphisms and the susceptibility to systemic lupus erythematosus and Graves'disease in Thai population. Asian Pac J Allergy Immunol 2011;29:229-35.

25. Hudson LL, Rocca K, Song YW, Pandey JP. CTLA-4 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus: a highly significant association with a determinant in the promoter region. Hum Genet 2002;111:452-455.

26. Cooper GS, Dooly MA, Treadwell EL, St Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental and infectious risk factor for developing systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998;41:1714-24.

27. Chai HC, Phipps ME, Chua KH. Genetic risk factors of systemic lupus erythematosus in the malaysian population: A minireview. Journal of Immunology 2012;1-9.

28. Lee YH, Harley JB, Nath SK. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE) : a meta-analysis. Hum Genet 2005;116:361-367.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Knowledge & Health 2014; Vol 9, No 3
Shahroud University of Medical Sciences

DOI: 10.1234/knh.v0i0.60
Original Article

Evaluation of CTLA-4 Exon-1 +49A/G Polymorphism in Systemic Lupus Erythematous Patients: A Meta Analysis

Mahdieh Shojaa (M.Sc.)[1], Mehrdad Aghaie (Ph.D.)[2], Mostafa Qorbani (Ph.D.)[3*], Patricia Khashayar (M.Sc.)[4], Abbas Ali Keshtkar (Ph.D.)[1], Ramin Mohebi (M.Sc.)[5]

1- Osteoporosis Research Center, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran
2- Bones, Joints and Connective Tissue Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran.
3- Dept. of Community Medicine, School of Public Health, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.
4- Endocrinology & Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5- Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Shahed University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 13 August 2013**, Accepted:** 2 December 2013

Abstract:

Introduction: *Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) is an important negative regulator of T-cell responses. The 49AG polymorphism of the CTLA-4 gene may be associated with systemic lupus erythematous (SLE) risk, but the results from previous published studies have been inconsistent. We carried out a meta-analysis search to assess this association more precisely.*

Methods: *A systematic search of six electronic databases (PubMed, Science Direct, OVID, Iran doc, Iran Medex and SID (Scientific Information Database) was performed for relevant articles published between 1978 and 2011. The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) were used to assess the strength of the association. We evaluated both fixed and random effect models, depending on the presence of between-study heterogeneity. The data were analyzed using STATA software.*

Results: *A total of 15 independent studies on the CTLA-4 gene 49AG polymorphism and SLE, including 1705 cases and 2299 controls were used in the meta-analysis. No significant association* was found *between 49AG polymorphism and SLE risk in the overall or subgroup analyses.*

Conclusion: *This meta-analysis showed no significant association between 49AG polymorphism and SLE susceptibility. Large-scale and well-designed case-control studies are suggested.*

Keywords: Systemic lupus erythematous (SLE), 49AG polymorphism, CTLA-4, Meta-analysis.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** M. Qorbani**, Email:** mqorbani1379@gmail.com

Citation: Shojaa M, Aghaie M, Qorbani M, Khashayar P, Keshtkar AA, Mohebi R. Evaluation of CTLA-4 Exon-1 +49A/G polymorphism in systemic lupus erythematous patients: a meta analysis. Journal of Knowledge & Health 2014;9(3):11-20.

Archive of SID

www.SID.ir