Archive of SID

Original Article

Association of rs763780 variation in interleukin 17F gene with the risk of knee osteoarthritis

Hassani-Bafrani H[1], Ahmadi M[2], Khosravi Gh[1], Khosravi E[2], Karimian M[1*]

1- Anatomical Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
2- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received: 2018/09/12 | Accepted: 2018/12/23

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:29 +0430 on Tuesday May 14th 2019

Abstract:

Background: The injuries in osteoarthritis are mediated by various cytokines, growth factors, and inflammatory factors and the importance of the interleukin 17 family in this disease is increasingly evident. The aim of this study was to investigate the association between interleukin 17F rs763780 gene variation and the risk of knee osteoarthritis.
Materials and Methods: In this case-control study, 200 participants including 100 healthy individuals and 100 patients with knee osteoarthritis referred to Shahid Beheshti hospital were enrolled. The blood samples of the participants were collected and genotypes of the samples in the polymorphic region were detected by PCR-RFLP.
Results: Results showed that there was a significant association between the genotype AG and an increased risk of knee osteoarthritis (OR=3.49, 95%CI=1.48-8.25, P<0.01). But, no significant association was found between the genotype GG and an increased risk of knee osteoarthritis. In addition, there was a significant association between the allele G and the risk of knee osteoarthritis (OR=2.97, 95% CI=1.39-6.30, P<0.01).
Conclusion: Findings of the present study show that rs763780 can be a risk factor for knee osteoarthritis. Therefore, this polymorphism can be considered as a possible biomarker for the screening of susceptible individuals to knee osteoarthritis.

Keywords: Knee osteoarthritis, Interleukin 17, Genetic polymorphism, PCR-RFLP

*** Corresponding Author.**
Email: mdkarimian@gmail.com
Tel: 0098 315 562 1158
Fax: 0098 315 562 1158

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2019; Vol. 23, No 1, Pages 45-51

Please cite this article as: Hassani-Bafrani H, Ahmadi M, Khosravi Gh, Khosravi E, Karimian M. Association of rs763780 variation in interleukin 17F gene with the risk of knee osteoarthritis. ***Feyz*** 2019; 23(1): 45-51.

www.SID.ir

Archive of SID

ارتباط واریته rs763780 ژن اینترلوکین 17F با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو

حسن حسنی بافرانی [۱]، منوره احمدی [۲]، غلامرضا خسروی [۳]، عرفان خسروی [٤]، محمد کریمیان [۵*]

خلاصه:

سابقه و هدف: آسیب‌های ناشی از استئوآتریت به‌وسیله انواع سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و واسطه‌های التهابی میانجی‌گری شده و اهمیت خانواده اینترلوکین ۱۷ در این بیماری به‌طور فزاینده‌ای آشکار است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط واریته rs763780 ژن اینترلوکین 17F با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش مورد-شاهدی ۲۰۰ شرکت کننده شامل ۱۰۰ فرد سالم و ۱۰۰ فرد مبتلا به استئوآرتریت زانو مراجعه-کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان وارد مطالعه شدند. بعد از جمع‌آوری نمونه‌های خون از افراد شرکت‌کننده در مطالعه، ژنوتایپ نمونه‌ها در محل پلی‌مورفیسم فوق به‌وسیله روش PCR-RFLP تعیین شد.

نتایج: آنالیز داده‌ها نشان داد که ارتباط معناداری بین ژنوتایپ AG با افزایش ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو وجود داشته ($P<۰/۰۱$، CI=۱/٤۸-۸/۲۵، ۹۵ درصد، OR=۳/٤۹) و ژنوتایپ GG با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو ارتباط ندارد. همچنین، آنالیز آللی نشان داد که ارتباط معناداری بین آلل G و استئوآرتریت زانو وجود دارد ($P<۰/۰۱$، CI=۱/۳۹-۶/۳۰، ۹۵ درصد، OR=۲/۹۷).

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های فوق، rs763780 می‌تواند یک فاکتور خطر برای استئوآرتریت زانو محسوب شود. لذا، این پلی‌مورفیسم می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر بالقوه برای غربالگری افراد مستعد به استئوآرتریت زانو مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: استئوآرتریت زانو، اینترلوکین ۱۷، پلی‌مورفیسم ژنتیکی، PCR-RFLP

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۱، فروردین- اردیبهشت ۹۸، صفحات ۵۱-٤۵

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:29 +0430 on Tuesday May 14th 2019

مقدمه

استئوآرتریت (OA) یک بیماری مزمن مفصلی دژنراتیو است که شیوع آن در افراد سالخورده بالا می‌باشد [۱]. این بیماری در سراسر جهان شایع بوده و حدود ۱۰ درصد مردان و ۱۸ درصد زنان بالای ۶۰ سال را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۳،۲]. استئوآرتریت به‌طور بالقوه با درد و اختلالات مفاصل همراه است و به از دست دادن تدریجی غضروف، ایجاد استئوفیت، اسکلروز استخوان ساب-کندریال، التهاب سینوویوم، تکثیر سینوویوسیت‌ها، رسوب کریستال کلسیم [٤] و کاهش عملکرد مفصلی منجر می‌شود [۶،۵]. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که عوامل مختلفی از جمله سن، جنسیت، فشار خون، افزایش قند خون، چاقی، سابقه آسیب زانو، اختلال ریختگی واروس/والگوس، حجم کار فیزیکی بالا، ترومای مکرر، نقرس و اختلالات هورمونی بر این بیماری تاثیرگذار هستند [۷-۱۰].

ژن‌های کلیدی زیادی هستند که از طریق مکانیسم‌های مختلف با بیماری استئوآرتریت در ارتباط هستند. یکی از مهم‌ترین گروه‌های ژنی مرتبط با بیماری استئوآرتریت، خانواده ژنی سایتوکین می-باشد. شواهد قانع کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد سیتوکین-های التهابی مختلف ازجمله TNF-α، IL1β، IL6 و IL17 به-عنوان واسطه‌های ضد التهابی در پیشرفت این بیماری دخیل هستند [۱۱]. خانواده اینترلوکین ۱۷، از شش عضو A، B، C، D، E و F تشکیل شده است. اعضای این خانواده نقش مهمی در بیماری‌های التهابی بازی می‌کنند [۱۲] و غلظت این اینترلوکین در مایع سینوویال می‌تواند یک مارکر شیمیایی خوب در انعکاس شدت و پیشرفت بیماری استئوآرتریت باشد [۱۳]. اینترلوکین ۱۷ به‌طور عمده توسط یک زیرمجموعه خاص از سلول‌های T-helper انسانی (Th17) بیان می‌شود. علاوه بر این، شواهد اخیر نشان می-دهد که IL17 می‌تواند توسط چندین سلول ایمنی بدن و سلول-های T فعال یا التهابی تولید شود [۱٤]. این اینترلوکین باعث تولید ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) شده و با تقویت استئوکلا-ست و مهار فعالیت‌های استئوبلاست سبب ایجاد التهاب می‌شود [۱۷-۱۵]. سایتوکاین‌های IL1β، IL6، IL17، TNF-α، متالو-ماتریکس پروتئینازها، متالوپروتئینازهای با موتیف ترومبوسپوندین (ADAMTS) و نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) تولید شده در مفاصل منجر به تخریب غضروف و ابتلا به استئوآرتریت می‌شوند [۱۱]. ژن کدکننده اینترلوکین 17F روی کروموزوم ۶ (6p12.2)

[۱] دانشیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۳] استادیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[٤] دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۵] استادیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
* **نشانی نویسنده مسئول:**
کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات علوم تشریح
تلفن: ۰۳۱ ۵۵۶۲۱۱۵۸ **دورنویس:** ۰۳۱ ۵۵۶۲۱۱۵۸
پست الکترونیک: mdkarimian@gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۲۱ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۷/۱۰/۲

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:29 +0430 on Tuesday May 14th 2019

قرار دارد و شامل ٤ اگزون می‌باشد. تنوعات ژنتیکی در این ژن‌ها می‌تواند خصوصیات مولکولی این ژن‌ها را تغییر داده و ریسک ابتلا به برخی بیماری‌ها را تغییر دهد. اینترلوکین 17F حاوی پلی-مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNPs) متعددی است که واریته rs763780 (c.482A>G)، پلی‌مورفیسم شایع این ژن محسوب می‌شود. ارتباط پلی‌مورفیسم فوق با استئوآرتریت زانو به‌ندرت مطالعه شده است و همچنین در جمعیت ایرانی اصلا چنین مطالعه-ای انجام نشده است. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم فوق با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو در یک جمعیت ایرانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

شرکت‌کنندگان در این مطالعه مورد-شاهدی شامل ۱۰۰ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو و ۱۰۰ فرد سالم مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹٦ می-باشند. محدوده سنی افراد سالم ٥٦-۷۸ با میانگین ٦٦/٩٤±٥/٢٩ سال و محدوده سنی افراد بیمار ٦٠-۸۸ با میانگین ٦٨/١٣±٦/١٥ سال بود. ابتلا به بیماری استئوآرتریت زانو به‌وسیله آزمایشات کلینیکال و رادیوگرافی و توسط پزشک متخصص تایید شد. بیماران با هرنوع التهاب عمومی یا بیماری خودایمنی و یا بیماری مزمن و بدخیم از مطالعه خارج شدند. گروه سالم از مرکز آزمایشات فیزیکال همان بیمارستان در دوره زمانی یکسان جمع-آوری شدند. افراد گروه شاهد نیز در معرض آزمایش‌های اختصاصی انجام شده برای گروه مورد قرار گرفتند. براساس تاریخچه پزشکی و بررسی کامل انجام شده توسط پزشک متخصص، گروه شاهد فاقد نشانه‌های استئوآرتریت زانو، سایر آرتریت‌ها، یا بیماری‌های مفصلی (درد، تورم، حساسیت یا محدودیت حرکت) در هر ناحیه بودند. همچنین، این افراد دارای رادیوگرافی نرمال زانو (K/L grading< 2) بودند. مشخصات دموگرافیک افراد شرکت‌کننده در جدول شماره ۱ ارائه شده است. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از شرکت کنندگان ۲ میلی‌لیتر خون از آن‌ها در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری و در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پروژه حاضر به‌وسیله کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان تایید شد (IR.KAUMS.MEDNT.REC.1396.61).

تعیین ژنوتایپ SNPها

DNA ژنومی از نمونه‌های خون به‌وسیله کیت استخراج DNA جدا شد (Bioneer, Korea). روش PCR–RFLP برای تعیین ژنوتایپ پلی‌مورفیسم rs763780 استفاده شد. بدین منظور، در ابتدا توالی کامل ژن IL17F از بانک ژنی NCBI به-دست آمد. سپس، پرایمرهای اختصاصی توسط نرم‌افزار Oligo7 طراحی گردید. در مرحله بعد، قطعه حاوی SNP فوق‌الذکر به-وسیله پرایمرهای اختصاصی تکثیر شد. واکنش PCR به‌وسیله ترموسایکلر (Eppendorf, Germany) در حجم کلی ۲۵ میکرو لیتر شامل ۰/۲۵ میکرومول از پرایمرهای جلو و عقب، ۱ میکرومول $MgCl_2$، ۱۰۰ میکرومول مخلوط dNTP، ۱ واحد تک پلیمراز و ۵۰ نانوگرم از DNA الگو انجام شد. همه واکنش‌دهنده‌های PCR از شرکت فرمنتاز خریداری شد (Feremen tas, Leon-Rot, Germany). توالی پرایمرها و شرایط PCR در جدول شماره ۲ ارائه شده است. حدود ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR حاوی پلی‌مورفیسم rs763780 تحت تیمار با ۵ واحد از آنزیم محدود-کننده II *Hin1* قرار گرفت (جدول شماره ۳). آنزیم محدودکننده نیز از شرکت فرمنتاز خریداری شد. ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم مذکور به‌وسیله الکتروفورز با ژل آگاروز ۱ درصد تشخیص داده شد.

روش تجزیه و تحلیل

آزمون مجذور کای برای سنجش تفاوت فراوانی پلی-مورفیسم rs763780 بین جمعیت شاهد و مورد استفاده شد. برای ارزیابی تعادل هاردی وینبرگ (HWE) و همچنین آنالیز داده‌های دموگرافیک کیفی هم از همین تست استفاده شد. نسبت شانس (OR) و ۹۵ درصد فاصله اطمینان (CI) برای تخمین ارتباط پلی-مورفیسم rs763780 با خطر ابتلا به استئوآرتریت زانو، با استفاده از رگرسیون لجستیک محاسبه شد. جهت همسان سازی سنی از روش آنالیز Conditional Logistic Regression استفاده شد. همه آنالیزهای آماری با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPSS ویرایش ۱۹ انجام شد. ارزش P کمتر از ۰/۰۵ برای نشان دادن تفاوت‌های معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

PCR- RFLP و تعیین توالی DNA

ژنوم انسانی استخراج شده بعد از الکتروفورز باند بزرگی را با حرکت پایین روی ژل آگارز نشان داد. با استفاده از ژنوم استخراجی به‌عنوان الگو، قطعه IL17F حاوی پلی‌مورفیسم 482A>G با سایز 480-bp به‌وسیله پرایمرها تکثیر شد. الکترو-فورز محصولات PCR-RFLP برای پلی‌مورفیسم 482A>G نشان داد که ژنوتایپ GG دو باند (52-bp, 428-)، ژنوتایپ

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:29 +0430 on Tuesday May 14th 2019

AG چهار باند (52-bp, 130-, 298-, 428-) و ژنوتایپ AA سه باند (52-bp, 130-, 298-) روی ژل آگارز دارند (شکل شماره ۱). روش PCR-RFLP به‌وسیله تعیین توالی مستقیم DNA نمونه‌ها با ژنوتایپ‌های متفاوت تایید گردید. قسمتی از اطلاعات مربوط به تعیین توالی DNA در موقعیت rs763780 در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.

توزیع فراوانی پلی‌مورفیسم rs763780

آنالیز داده‌ها نشان داد که پراکندگی ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم rs763780 در گروه‌های سالم (P=۰/۱۱٤، χ^2=۲/٤۹) و بیمار (P=۰/۸۷۹، χ^2=۰/۰۲) در تعادل هاردی واینبرگ می‌باشد. فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها برای پلی‌مورفیسم فوق در جدول شماره ٤ نشان داده شده است. فراوانی ژنوتایپ‌های AA، AG و GG در گروه بیمار به‌ترتیب ۷۵، ۲۳ و ۲ درصد بود. این درحالی است که این مقادیر در گروه سالم به‌ترتیب ۹۱، ۸ و ۱ درصد بود. آنالیز آماری نشان داد ژنوتایپ AG با استئوآرتریت ارتباط دارد (P<۰/۰۱، ۱/۸-٤۸/۲۵ =CI ۹۵ درصد، OR= ۳/٤۹). حاملین آلل G (AG+GG) هم در معرض ریسک ابتلا به استئوآرتریت بودند (P<۰/۰۱، ۱/۷-٤۸/٦٦=CI ۹۵ درصد، OR= ۳/۳۷). اما ژنوتایپ GG با استئوآرتریت ارتباط نداشت (P=۰/٤۷۳، ۲۲/۲۹-۰/۲۷=CI ۹۵ درصد، OR=۲/٤۳). آنالیز آللی هم نشان داد که آلل G با استئوآرتریت زانو ارتباط دارد (P< ۰/۰۱، ۳۹/۳۰-۱/٦ =CI ۹۵ درصد، OR= ۲/۹۷).

جدول شماره ۱- مقایسه ویژگی‌های بالینی بین گروه کنترل و بیمار

متغیرها	بیمار (n=۱۰۰)	سالم (n=۱۰۰)	P
جنسیت			۰/۵۷۰
مرد	٤۸ (٤۸)	٤٤ (٤٤)	
زن	۵۲ (۵۲)	۵٦ (۵٦)	
سیگاری			۰/۰٦٤
بله	۳٦ (۳٦)	۲٤ (۲٤)	
خیر	٦٤ (٦٤)	۷٦ (۷٦)	
سن (سال)	٦۸/۱۳ ٦±/۱۵	٦٦/۹٤ ۵±/۲۹	۰/۱٤٤

مقادیر داده‌های کمی به‌صورت میانگین± انحراف معیار ارائه شده است.

بحث

استئوآرتریت یک بیماری مفصلی است که به‌دلیل تخریب غضروف به‌وجود می‌آید و ترمیم غضروف قادر به جبران آن نیست [۱۸]. انحطاط غضروف ممکن است توسط انتشار کاتابولیک واسطه‌های پیش‌التهابی از غشاء سینوویال و با تولید بیش از حد آنزیم‌های پروتئولیتیک که علت شکست غضروف هستند، افزایش یابد [۱۹].

جدول شماره ۲- توالی پرایمرها و شرایط PCR

ژن	پلی مورفیسم	نام پرایمر	توالی پرایمر	شرایط PCR	طول قطعه (bp)
IL17F	c.482A>G (rs763780)	Ff	5'- GTGTAGGAACTTGGGCTGCATC	۳۵ سیکل شامل ۹٤°C (۳۰ ثانیه)، ۵۷°C (۳۰ ثانیه) و ۷۲°C (٤۰ ثانیه)	٤۸۰
		Rf	5'- TGTGAGTACAAGCTGGGAATGC		

جدول شماره ۳- شرایط هضم آنزیمی و الگوی ژنوتایپ

ژن	پلی مورفیسم	آنزیم محدودکننده	محصولات هضم آنزیمی (طول قطعه بر حسب bp)		
			ژنوتایپ GG	ژنوتایپ AA	ژنوتایپ AG
IL17F	c.482A>G (rs763780)	*Hin1*II	۵۲ و ٤۲۸	۵۲، ۱۳۰ و ۲۹۸	۵۲، ۱۳۰، ۲۹۸ و ٤۲۸

نمونه های با ژنوتایپ های GG، AA و AG به‌ترتیب حاوی ۲، ۳ و ٤ باند روی ژل آگارز هستند.

جدول شماره ٤- فراوانی ژنوتیپ و آلل پلی‌مورفیسم rs763780

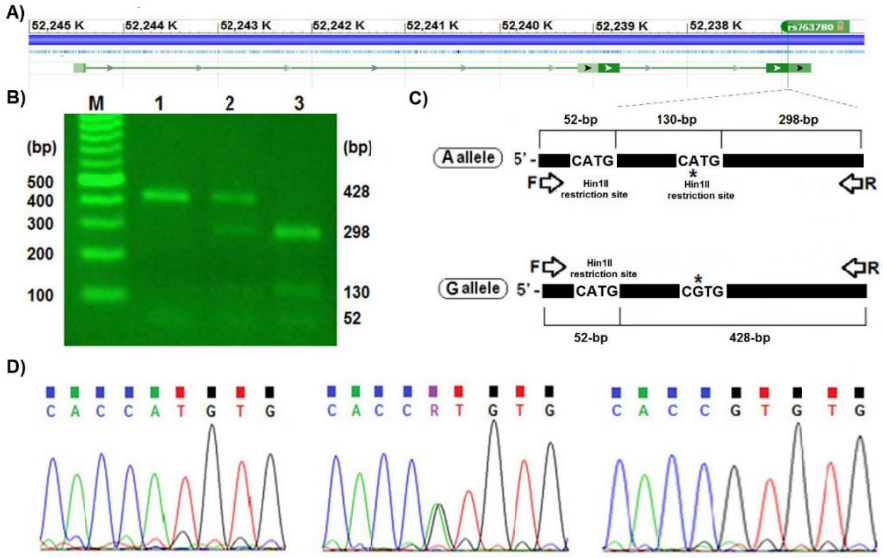
ژنوتیپ/آلل	تعداد (درصد)		OR (٪۹۵ CI)	P
	کنترل	بیمار		
AA	(۹۱/۰)۹۱	(۷۵/۰)۷۵	-	-
AG	(۰۸/۰)۸	(۲۳/۰)۲۳	۳/٤۹ (۱/۸-٤۸/۲۵)	*< ۰/۰۱
GG	(۰۱/۰)۱	(۰۲/۰)۲	۲/٤۳ (۰/۲۷-۲۲/۲۹)	۰/٤۷۳
AG+GG	(۰۹/۰)۹	(۲۵/۰)۲۵	۳/۳۷ (۱/۷-٤۸/٦٦)	*< ۰/۰۱
A	(۹۵/۰)۱۹۰	(۸٦/۵)۱۷۳	-	-
G	(۰۵/۰)۱۰	(۱۳/۵)۲۷	۲/۹۷ (۱/٦-۳۹/۳۰)	*< ۰/۰۱

OR: odds ratio، CI: confidence interval. اختلافات معنی‌دار بین گروه‌های سالم و بیمار با * نشان داده شده است.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:29 +0430 on Tuesday May 14th 2019



شکل شماره ۱- نقشه ژنی و تعیین ژنوتایپ 482A>G. A) نقشه ژن اینترلوکین 17F که پلی مورفیسم 482A>G در پایین‌دست ژن قرار گرفته است. B) نتایج PCR-RFLP (M: مارکر 100-bp، ۱: ژنوتایپ GG، ۲: ژنوتایپ AG، ۳: ژنوتیپ AA). C) الگوی شماتیک PCR-RFLP که وجود نوکلئوتید A باعث ایجاد جایگاه برش برای آنزیم *Hin1*II می‌شود. D) نتایج تعیین توالی DNA در جایگاه پلی‌مورفیک که نمونه‌ها از سمت چپ به راست نشان‌دهنده ژنوتایپ‌های AA، AG و GG می‌شود.

استئوآرتریت نتیجه مداخله فاکتورهای متعدد ازجمله ژنتیک، التهاب موضعی، نیروهای مکانیکی و فرایندهای بیوشیمیایی و سلولی می‌باشد [۲۰]. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تنوعات ژنتیکی در خانواده ژنی اینترلوکین‌ها می‌تواند ریسک ابتلا به این بیماری را تغییر دهد [۲۲،۲۱]. در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم rs763780 مربوط به ژن IL17F با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو در جمعیت کاشان بررسی گردید. نتایج مطالعه ما نشان داد که ژنوتایپ rs763780-AG و آلل rs763780-G با افزایش ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو ارتباط دارد. Han و همکاران در سال ۲۰۱٤ به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs763780 با استئوآرتریت زانو در جمعیت کره پرداختند. مطالعه آن‌ها نشان داد که این پلی-مورفیسم با بیماری استئوآرتریت زانو ارتباط معنی‌داری ندارد [۲۳]. مطالعه دیگری در جمعیت کرواسی نشان داد که پلی‌مورفیسم rs763780 با استئوآرتریت لگن ارتباط داشته، اما با استئوآرتریت زانو ارتباط ندارد. نتایج متناقض حاصل از مطالعات مختلف می-تواند ناشی از فاکتورهای محیطی، عوامل نژادی و جغرافیایی باشد. کشف ردپای التهاب در بروز استئوآرتریت موضوع جدیدی نیست و سال‌هاست که مشخص شده درجاتی از التهاب سینوویوم در مفصل وجود دارد [۲٤]. یک تئوری در شروع التهاب، بدین‌ترتیب است که اگر به هر دلیلی تکه‌های بسیار کوچکی از غضروف کنده شده و به‌عنوان آنتی‌ژن در فضای مفصلی شناور شود، ازآنجا که لایه‌های سطحی غضروف عروق ندارند، آنتی‌ژن‌های سینوویوم که خاصیت ماکروفاژی دارند، فاگوسیته می‌شوند و در نتیجه انواعی از سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند که موجب التهاب سینوویوم می-شود [۲۵]. از طرف دیگر، سلول‌های التهابی مانند مونوسیت‌ها و ماکروفاژها نیز به سینوویوم وارد شده و در تولید سایتوکین‌ها و سایر واسطه‌های التهابی نقش ایفا می‌کنند [۲٦]. این سایتوکین‌ها روی گیرنده‌های موجود روی کندروسیت‌ها قرارگرفته و باعث تحریک کندروسیت و اصطلاحا ایجاد فنوتیپ استئوآرتریتی کندروسیت می‌شوند که از سطح بالایی از فعالیت تکثیر و تولید واسطه‌های التهابی برخوردار هستند [۲۷]. سیتوکین‌های متعددی از جمله IL17 به‌عنوان فاکتور ضد التهابی در توسعه این بیماری دخیل هستند [۲۸]. این اینترلوکین به‌همراه برخی فاکتورهای التهابی دیگر منجر به تخریب غضروف مفاصل و ایجاد استئوآرتریت می-شود [۲۹]. همان‌طور که گفته شد، این اینترلوکین می‌تواند با تولید ماتریکس متالوپروتئینازها استئوکلاست را تقویت کرده و فعالیت-های استئوبلاست را مهار می‌کند که این امر منجر به ایجاد التهاب می‌شود. اینترلوکین ۱۷ اغلب به‌عنوان مولکول پیام‌رسان بین سلولی عمل می‌کند و بعد از اتصال به گیرنده سلول هدف، فعالیت‌های بیولوژیکی را به جریان می‌اندازد. این خانواده شامل ٦ سایتوکاین می‌باشد که از نظر ساختاری به‌هم مرتبط هستند. سایتوکاین IL17F جز شناخته‌شده‌ترین اعضای این خانواده می‌باشد. شواهد نشان می‌دهد IL17 می‌تواند در تجمع نوتروفیل‌ها، فعال‌سازی نوترو-فیل‌ها در ریه، فضای مفصلی، دستگاه عصبی مرکزی و بافت

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:29 +0430 on Tuesday May 14th 2019

روده‌ای اثرگذار باشد. سایتوکاین IL17 قادر است ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، ترشح سایتوکاین‌های IL6، IL1، IL8، ترشح پروستاگلاندین E2 و نیتریک اکساید را فعال کند [۳۰]. به اعتقاد برخی پژوهشگران سطح پلاسمایی IL17 ممکن است شاخص بیوشیمیایی مفید برای تعیین التهاب حاد تولید شده در عضلات اسکلتی باشد. موارد ذکر شده نشان از نقش کلیدی اینترلوکین ۱۷ در ایجاد و توسعه استئوآرتریت زانو دارد. بنابراین، هرگونه تغییر در ساختار، بیان و عملکرد IL17 می‌تواند ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو را تغییر دهد. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی بسته به موقعیت‌شان روی ساختار ژن می‌توانند بیان و ساختار یک پروتئین را تغییر دهند [۳۲،۳۱]. تنوعات ژنتیکی می‌تواند روی نواحی کدکننده یا غیرکدکننده ژن‌ها اتفاق بیفتد. جهش‌های نواحی غیرکدکننده همانند جهش‌های نواحی کدکننده می‌توانند بیان ژن و اسپلایسینگ RNA را تحت تاثیر قرار دهند. جهش روی نواحی پروموتری می‌تواند مستقیما با بیان ژن ارتباط داشته باشد [۳۳]. بانک داده NCBI مشخص کرد که پلی‌مورفیسم rs763780 از نوع جهش‌های بدمعنی می‌باشد که باعث تغییر نوع آمینواسید در ساختار پروتئین می‌شود. بنابراین، اثرات پاتوژنز این پلی‌مورفیسم می‌تواند ناشی از تغییر در ساختار و عملکرد پروتئین باشد. بررسی اثرات مولکولی پلی‌مورفیسم‌ها در شرایط برون و درون‌تنی، کار زمان‌بر و هزینه‌بری است. برخی مطالعات قبلی نشان می‌دهند که آنالیزهای محاسباتی با ابزارهای بیوانفورماتیک می‌تواند روشی سریع و مقرون به صرفه در آنالیزهای مولکولی به‌خصوص در بررسی اثرات مولکولی جهش‌های ژنتیکی به‌حساب آید [۳۷-۳٤]. باتوجه به عدم ارزیابی بیوانفورماتیکی جهش‌های فوق، مطالعات بعدی در این زمینه می‌تواند بسیار سودمند باشد. برخی محدودیت-ها در مطالعه ما وجود دارد که باید به آن‌ها اشاره کرد: حجم نمونه گروه‌های مورد و شاهد نسبتا کم می‌باشد. همچنین، در این مطالعه ما اثرات متقابل ژن-ژن و ژن-محیط را بررسی نکردیم. بنابراین مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر و حاوی قومیت‌های متفاوت و باتوجه به اینترکشن‌های مذکور می‌تواند نتایج دقیق‌تری را حاصل سازد.

نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان می‌دهد که rs763780 می‌تواند یک فاکتور خطر برای ابتلا به استئوآرتریت زانو محسوب شود. لذا، این پلی‌مورفیسم می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر بالقوه برای غربال‌گری افراد مستعد به استئوآرتریت زانو مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از تمامی شرکت کنندگان در این پروژه تشکر می‌نمایند. منابع مالی این مطالعه توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان تامین گردیده است (کد طرح: ۹٦۱۳۰).

References:

[1] Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. ***Instr Course Lect*** 1998; 47: 487-504.
[2] Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. ***Lancet*** 2015; 386(9991): 376-87.
[3] Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. ***Semin Arthritis Rheum*** 1990; 20(3 Suppl 1): 42-50.
[4] McCarthy GM, Cheung HS. Point: Hydroxyapatite crystal deposition is intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. ***Curr Rheumatol Rep*** 2009; 11(2): 141-7.
[5] Blanco FJ. Osteoarthritis: something is moving. ***Reumatol Clin*** 2014; 10(1): 4-5.
[6] Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. ***Arthritis Res Ther*** 2009; 11(3): 227.
[7] Yin YW, Sun QQ, Hu AM, Wang Q, Liu HL. Association of rs9340799 polymorphism in estrogen receptor alpha gene with the risk of osteoarthritis: evidence based on 8,792 subjects. ***Mol Genet Genomics*** 2015; 290(2): 513-20.
[8] Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. ***Med Clin NorthMed Clin North Am*** 2009; 93(1): 1-24.
[9] Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. ***Arthritis Res Ther*** 2015; 17(1): 152.
[10] Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Cho SA, Hauck WW. The association of knee injury and obesity with unilateral and bilateral osteoarthritis of the knee. ***Am J Epidemiol*** 1989; 130(2): 278-88.
[11] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. ***Nat Rev Rheumatol*** 2011; 7(1): 33-42.
[12] Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. ***Immunity*** 2004; 21(4): 467-76.
[13] Alsalameh S, Mollenhauer J, Hain N, Stock KP, Kalden JR, Burmester GR. cellular immune response to and human articular chondrocytes t cell reactivities against chondrocyte and fibroblast membranes in destructive joint diseases. ***Arthritis Rheum*** 1990; 33(10): 1477-86.
[14] Maione F. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. ***Front Pharmacol*** 2016; 7: 250.
[15] Koshy PJ, Henderson N, Logan C, Life PF, Cawston TE, Rowan AD. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects

www.SID.ir

Archive of SID

in combination with proinflammatory cytokines. ***Ann Rheum Dis*** 2002; 61(8): 704-13.
[16] Kim YG, Park JW, Lee JM, Suh JY, Lee JK, Chang BS, et al. IL-17 inhibits osteoblast differentiation and bone regeneration in rat. ***Arch Oral Biol*** 2014; 59(9): 897-905.
[17] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. ***J Clin Invest*** 1999; 103(9): 1345-52.
[18] Chu CR, Szczodry M, Bruno S. Animal models for cartilage regeneration and repair. ***Tissue Eng Part B Rev*** 2010; 16(1): 105-15.
[19] Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. ***Arthritis Rheum*** 2001; 44(6): 1237-47.
[20] Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. ***Best Pract Res Clin Rheumatol*** 2011; 25(6): 815-23.
[21] Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. ***Rheum Dis Clin North Am*** 2008; 34(3): 581-603.
[22] Loughlin J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. ***Expert Rev Mol Med*** 2005; 7(9): 1-12.
[23] Han L, Lee HS, Yoon JH, Choi WS, Park YG, Nam SW, et al. Association of IL- 17A and IL-17F single nucleotide polymorphisms with susceptibility to osteoarthritis in a Korean population. ***Gene*** 2014; 533(1): 119-22.
[24] Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. ***Curr Opin Rheumatol*** 2011; 23(5): 471-8.
[25] Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. ***Curr Opin Rheumatol*** 2013; 25(1): 114-8.
[26] Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, van den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. ***Arthritis Rheum*** 2010; 62(3): 647-57.
[27] Zhang Y, Pizzute T, Pei M. Anti-inflammatory strategies in cartilage repair. ***Tissue Eng Part B Rev*** 2014; 20(6): 655-68.
[28] Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. ***Mediators Inflamm*** 2014; 2014: 561459.
[29] Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). ***Osteoarthritis Cartilage*** 2013; 21(1): 16-21.
[30] Miljkovic D, Trajkovic V. Inducible nitric oxide synthase activation by interleukin-17. ***Cytokine Growth Factor Rev*** 2004; 15(1): 21-32.
[31] Zamani-Badi T, Nikzad H, Karimian M. IL-1RA VNTR and IL-1α 4845G>T polymorphisms and risk of idiopathic male infertility in Iranian men: A case-control study and an in silico analysis. ***Andrologia*** 2018; 50(9): e13081.
[32] Nejati M, Atlasi MA, Karimian M, Nikzad H, Azami Tameh A. Lipoprotein lipase gene polymorphisms as risk factors for stroke: a computational and meta-analysis. ***Iran J Basic Med Sci*** 2018; 21(7): 701-8.
[33] Karimian M, Aftabi Y, Mazoochi T, Babaei F, Khamechian T, Boojari H, et al. Survivin polymorphisms and susceptibility to prostate cancer: A genetic association study and an in silico analysis. ***EXCLI J*** 2018; 17: 479-91.
[34] Noureddini M, Mobasseri N, Karimian M, Behjati M, Nikzad H. Arg399Gln substitution in XRCC1 as a prognostic and predictive biomarker for prostate cancer: evidences from 8662 subjects and a structural analysis. ***J Gene Med*** 2018; 20(10-11): e3053.
[35] Zamani-Badi T, Karimian M, Azami-Tameh A, Nikzad H. Association of C3953T transition in interleukin 1β gene with idiopathic male infertility in an Iranian population. ***Hum Fertil (Camb)*** 2017; 1-7.
[36] Mobasseri N, Nikzad H, Karimian M. Protective effect of estrogen receptor α-PvuII transition against idiopathic male infertility: A case-control study and meta-analysis. ***Reprod Biomed Online*** 2019; pii: S1472-6483(19)30058-6.
[37] Tameh AA, Karimian M, Zare-Dehghanani Z, Aftabi Y, Beyer C. Role of Steroid Therapy after Ischemic Stroke by n-Methyl-d-Aspartate Receptor Gene Regulation. ***J Stroke Cerebrovasc Dis*** 2018; 27(11): 3066-75.

Downloaded from feyz.kaums.ac.ir at 10:29 +0430 on Tuesday May 14th 2019

www.SID.ir