مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال 15، شماره 7 (شماره پیاپی 66)، آذر 1391، 18-10

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم نوکلئوتید تک (SNP) 611G/A- در پروموتور ژن شماره 1 گیرنده اینترفرون گاما و بیماری مزمن ناشی از ویروس هپاتیت بی

صیاد خانی‌زاده[1]، مهرداد روانشاد[2]، سید رضا محبی[3*]، حامد ناقوسی[4]، سید داوود موسوی نسب[1]، سید محمد ابراهیم طاهائی[4]، محمدرضا زالی[5]

1- کارشناسی ارشد، گروه ویروس شناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
2- استادیار، گروه ویروس شناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
3- استاد یار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
4- کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
5- استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 90/10/17 تاریخ پذیرش: 91/2/13

چکیده

زمینه و هدف: عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B یک بیماری چند عاملی است که با عوارض کلینیکی وخیمی همراه است. زمینه ژنتیکی میزبان خصوصاً عوامل ایمنی-ژنتیکی در پاتوژنز عفونت سرنوشت ساز می‌باشند. اینترفرون گاما و گیرنده آن نقش مهمی در پاسخ ایمنی به ویروس و دوره کلینیکی عفونت دارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم نوکلئوتیدی تک (611G/A-) در پروموتر ژن گیرنده شماره یک اینترفرون گاما و عفونت مزمن ویروس هپاتیت B است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی، DNA ژنومیک از نمونه‌های خون محیطی مربوط به 150 نفر بیمار مزمن عفونت یافته با ویروس هپاتیت B و 150 نفر از افراد شاهد بر طبق روش فنل کلروفرم استخراج شده و DNA آنها توسط روش پی سی آر- آر اف ال پی آنالیز گردید. مقدار p کمتر از 0/05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: بعد از مراحل ژنوتیپی و هم‌چنین آنالیزهای آماری، تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و بیمار مشاهده شد، به طوری که ژنوتیپ GG در گروه کنترل در مقایسه با گروه بیمار بیشتر بود.

نتیجه گیری: زمینه ایمنی- ژنتیک میزبان می‌تواند نقش مهمی در پاسخ ایمنی میزبان بر علیه بیماری‌های عفونی ایفا کند، تغییرات در ژن گیرنده شماره یک اینترفرون گاما با چندین بیماری در ارتباط بوده است، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که حضور آلل GG در این جمعیت با کاهش خطر حساسیت به سمت عفونت مزمن همراه است.

واژگان کلیدی: ویروس هپاتیت B، پلی مورفیسم نوکلئوتیدی تک، گیرنده شماره یک اینترفرون گاما

***نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: srmohebbi@gmail.com

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

ویروس هپاتیت (Hepatitis B virus- HBV) یکی از شایع‌ترین عفونت‌های ویروسی می‌باشد، طوری که به یک نگرانی عمده بهداشت جهانی برای بیش از 350 میلیون نفر ناقل مزمن این بیماری در سرتاسر جهان تبدیل شده است. اما با این وجود دانسته‌های اندکی در مورد عوامل میزبانی و تاثیر آنها بر دوره کلینیکی و تغییرات آن وجود دارد. پیامد بالینی عفونت با ویروس هپاتیت B متغییر است، طوری که بعد از عفونت با ویروس چندین شکل بالینی مانند عفونت خود محدود شونده، ناقلین غیر فعال (HBsAg)، هپاتیت مزمن، سیروز کبدی و سرطان هپاتوسلولار می‌تواند شکل بگیرد(1).

سیتوکاین‌ها نقش بسیار مهمی را در دفاع بر علیه عفونت‌های ویروسی ایفا می‌کنند. در طی عفونت حاد پاسخ ایمنی سلولی قدرتمند شکل می‌گیرد که بسیار سرنوشت ساز است(2). لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (Cytotoxic T Lymphocytes-CTL) ممکن است باعث آسیب به سلول‌های کبدی از طریق آزاد سازی واسطه‌های آماسی ایمنی همورال مانند اینترفرون گاما (Gamma interfreron-IFNγ)، فاکتوز نکروز دهنده تومور آلفا (Tumor necrosis factor-alpha-TNFα) و اینترلوکین 2 (Interleukin-2-IL2) شوند(3) گزارشات به دست آمده از مطالعات آزمایشگاهی بر روی هپاتوسیت‌ها نشان داده که سیتوکاین‌های مترشحه مقرر شد از لنفوسیت‌های T یاریگر نوع I(T helper-1-Th1) می‌تواند باعث تنظیم همانند سازی HBV شود(4). گزارشات اخیر نشان داده است که چندین پلی مورفیسم‌های سایتوکاینی با تاریخچه طبیعی عفونت HBV در ارتباط بوده است(5). مشخص شده است که IFN-γ به طور مستقیم می‌تواند باعث کاهش بار ویروس شود، گذشته از این، IFN-γ از طریق تحریک تولید اینترفرون‌های نوع یک نیز به طور غیر مستقیم می‌تواند در این امر تاثیر گذار باشد(5). وجود تغییرات در IFN-γ و ارتباط آن با بیماری مزمن HBV گزارش شده است(6). زمینه ژنتیکی میزبان به ویژه پلی مورفیسم نوکلئوتیدی تک (SNP) به عنوان یک شاخص تعیین کننده ناهمگونی کلینیکی HBV در نظر گرفته می‌شود(7، 8). در شامپانزه‌هایی که به طور تجربی با HBV عفونت یافته‌اند بهبودی از بیماری با افزایش بیانIFN-γ و TNF-α همراه بوده و هم‌چنین افزایش تعداد لنفوسیت‌های T مشاهده شده است(9). از این گذشته آنالیز میکروآرایه کبد شامپانزه‌هایی که به صورت تجربی با ویروس HBV آلوده شده بودند بیان‌گر این مطلب بود که IFN-γ و ژن‌هایی که در اثر آن بیان می‌شوند، مهم‌ترین نقش را در پاک سازی بدن از عفونت حاد HBV دارند(10).

گیرنده اینترفرون گاما (gamma interferon receptor- INFGR) از دو زنجیره تشکیل شده است، زنجیره شماره یک که توسط ژن شماره یک (INFGR1) کد می‌شود که دارای چند عملکرد بسیار مهم می‌باشد مانند اتصال به لیگاند، ترافکینگ گیرنده و سیگنال ترانسداکشن می‌باشند(11) با اتصال IFN-γ به گیرنده یک سری فعالیت‌های ضد ویروسی مانند بیان کمپلکس‌های سازگار نسجی کلاس II بر سطح سلول، بلوغ لنفوسیت‌های B و رهاسازی واسطه‌های التهاب شکل می‌گیرد(12). تحقیقات دیگری نیز نقش IFN-γ را در پاتوژنز لنفوسیت‌های T مرتبط با هپاتیت را به اثبات رسانده است(13). جهش‌های نوکلئوتیدی تک (SNPs) در هر دو گیرنده IFN-γ پیامد مهمی در پاسخ ایمنی با واسطه IFN-γ به همراه دارد(14). بیان INFGR1 بر سطح سلول یک مکانیسمی است که بر حساسیت سلول نسبت به IFN-γ تاثیر گذار است(15). تحقیقات نشان داده که تغییرات در ژن IFN-γ با عفونت مزمن HBV در ارتباط است و این نشان دهنده آن بوده که سیگنالینگ با واسطه IFN-γ/ INFGR1 یک اهمیت حیاتی در پاتوژنز عفونت مزمن HBV دارد(16). زوو و همکاران در سال 2009 در چین ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم در پروموتور ژن گیرنده IFN-γ و عفونت مزمن HBV نشان دادند(17).

در این مطالعه به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی(SNP) جایگاه (G/A) 611- پروموتور

Archive of SID
www.SID.ir

ژن گیرنده شماره یک اینترفرون گاما (INFGR1) و استعداد به عفونت مزمن هپاتیت B در جمعیت ایرانی پرداخته‌ایم.

مواد و روش ها

این مطالعه با روش مورد-شاهدی و با نمونه‌گیری از 150 بیمار مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی شهر تهران که مبتلا به هپاتیت B مزمن بوده و با آزمایش الایزا برای آنتی ژن HBs و آنتی بادی ضد HBc ابتلای ایشان تایید گردیده بود و نیز 150 نفر از افراد سالم داوطلب انجام پذیرفت. کلیه افراد وارد شده به طرح در جریان اهداف طرح تحقیقاتی قرار گرفتند.

DNA ژنومیک افراد با روش استاندارد فنل-کلرفرم از 4 میلی‌لیتر خون محیطی استخراج شده و روش PCR-RFLP جهت تعیین ژنوتیپ افراد مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا با استفاده از یک جفت پرایمر با توالی‌های درج شده در جدول 1 که با کمک نرم‌افزار Gene Runner (Hastings software Inc.) و روش BLAST سایت مرکز ملی اطلاعات زیست فناوری (http://www.ncbi.nlm.nih.gov) طراحی و بهینه شده بود، قطعه‌ای از ژن IFNGR1 واجد جایگاه پلی‌مورفیسم طی واکنش زنجیره‌ای پلیمراز تحت شرایط زیر تکثیر گردید:

100 نانوگرم DNA ژنومیک به مخلوط واکنشی حاوی بافر Taq (10 میلی مولار تریس-کلراید (PH: 9)، 50 میلی مولار کلرید پتاسیم، 0/1 درصد تریتون X-100)، 2 واحد آنزیم Taq DNA polymerase (Super Taq، انگلستان) که دارای خاصیت تصحیح خطاء (proof reading) می‌باشد، 1/5 میلی مولار کلرید منیزیوم، 0/5 میکرولیتر از هر dNTP و هم‌چنین 0/5 میکرولیتر از هر پرایمر در حجم نهایی 25 میکرولیتر اضافه گردید و واکنش PCR توسط دستگاه ترموسایکلر اتوماتیک (اپندورف، آلمان) بدین ترتیب انجام پذیرفت: ابتدا واسرشت شدن اولیه در دمای 95 درجه سانتی گراد به مدت 5 دقیقه و به دنبال آن 30 چرخه از دماهای 95 درجه به مدت 30 ثانیه، 54 درجه (دمای اتصال پرایمر) به مدت 30 ثانیه و 72 درجه به مدت 30 ثانیه انجام پذیرفت و سپس به مدت 10 دقیقه دمای 72 درجه سانتی گراد جهت تکثیر نهایی قطعه DNA اعمال گردید. محصول PCR نیز به روش الکتروفورز بر روی ژل آگارز (Roche، آلمان) و رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید در مقابل نور فرابنفش آشکارسازی شد. پس از آن محصول PCR در واکنش هضم آنزیمی به وسیله آنزیم با اثر محدود Hpy188I (فرمنتاز) که جایگاه SNP مورد نظر را برش می‌دهد به شرح زیر وارد گردید: 10 میکرولیتر از محصول PCR به صورت مستقیم به مخلوطی حاوی بافر و آنزیم محدودالاثر Hpy188I اضافه و سپس 6 واحد آنزیم Hpy188I در حجم نهایی 20 میکرولیتر اضافه شده و به مدت 16 ساعت در دمای 37 درجه سلسیوس انکوبه گردید. محصول هضم آنزیمی نیز با الکتروفرز بر روی ژل پلی آکریل آمید 18 درصد آشکار شد.

جدول 1. مشخصات پرایمرها و آنزیم با اثر محدود

پلی مورفیسم	توالی پرایمر	آنزیم محدود کننده	فنوتیپ آللی
-611A/G(SNP)	F: 5′- CTCTTCATGAGAGGCTGTCT -3′ R: 5′--TAACTCTTGGACTTCACCTGG-3′	Hpy188I	A:260bp G:240+40bp

جهت تأیید نتایج حاصل از روش PCR-RFLP، 10 درصد نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب و توسط روش تعیین توالی مستقیم با استفاده از سیستم ABI genetic analyzer 3130xl توالی‌یابی شدند.

Archive of SID
www.SID.ir

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 16 انجام شد. مقدار p پایین‌تر از 0/05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

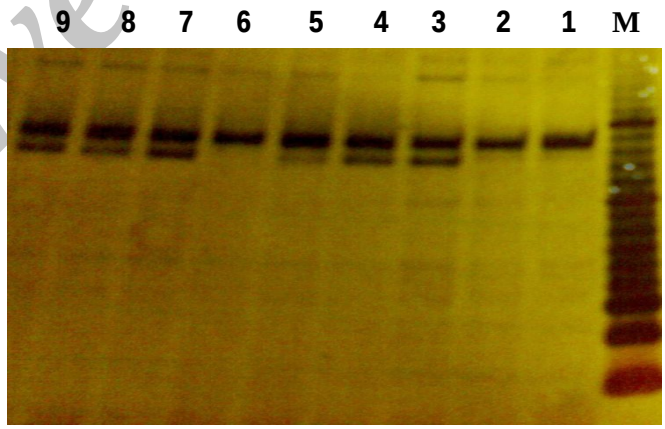
مشخصات گروه بیماران و کنترل سالم مورد مطالعه از نظر سن، جنس و شاخص توده بدنی (Body mass index-BMI) در جدول 2 ارائه شده است. همان طور که مشاهده می‌شود دو گروه مورد و شاهد از نظر نسبت جنس، سن و شاخص توده بدنی اختلاف معنی‌داری ندارند.

با انجام PCR، یک قطعه محصول به طول 260 جفت باز که حاوی جایگاه پلی مورفیسم مورد نظر بود به دست آمد، سپس بر اثر هضم آنزیمی آن در افراد هموزیگوت AA یک قطعه 260 جفت بازی (محصول PCR برش نخورده)، در افراد هموزیگوت GG دو قطعه 240 و 20 جفت بازی و در افراد هتروزیگوت AG سه قطعه 260، 240 و 20 جفت بازی مشاهده گردید(شکل 1). پس از انجام مراحل آزمایشگاهی، نتایج توزیع ژنوتیپی بین دو گروه مورد و شاهد مقایسه شده و ارتباط میان آنها سنجیده شد. نتایج تعیین توالی نیز تأیید کننده نتایج حاصل از RFLP می‌باشند(شکل1).

نتایج حاصل از آنالیزهای آماری و هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم جایگاه 611- پروموتر IFNGR1 در جدول3 آورده شده است.

جدول2. مشخصات جمعیت مورد مطالعه به تفکیک گروه ها

		بیمار	شاهد	p
جنس	مرد	%65/3	%60	0/34
	زن	%34/7	%40	
سن		42/25±15/16	41/31±17/11	0/62
شاخص توده بدنی		26/29	24/27	0/41



شکل 1. قطعات حاصل از برش با آنزیم محدود کننده Hpy 188I محصولات PCR در برگیرنده (SNP)611- بر روی ژل پلی آکریل آمید 18 درصد. 6، 2، 1 - ژنوتیپ هموزیگوت AA 9، 8، 7، 5، 4، 3- ژنوتیپ هتروزیگوت AG (M=marker20bp)

جدول 3. بررسی توزیع فراوانی (درصد) ژنوتیپ های به دست آمده در دو گروه تحت مطالعه

ژنوتیپ	بیمارتعداد (درصد)	شاهدتعداد (درصد)	OR (CI)	p
AA	(42) 63	(34) 51	گروه مرجع	
AG	(56/7) 85	(58) 87	1/712(0/897-3/267)	0/015
GG	(1/3)2	(8) 12	0/135(0/029-0/630)	

Archive of SID
www.SID.ir

نتایج آزمون رگرسیون لجستیک که در جدول 3 ارائه شده بیان‌گر کاهش نسبت احتمال ابتلا به هپاتیت B مزمن بین ژنوتیپ GG در مقایسه با دیگر ژنوتیپ‌ها می‌باشد. هم‌چنین محاسبات آماری نشان می‌دهند که مقدار p برابر با 0/015 است. این نتایج نشان می‌دهند که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بیمار و شاهد از لحاظ توزیع ژنوتیپی وجود دارد.

بحث

تنوع ژنتیکی در جمعیت میزبان از جمله پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن‌های دخیل در پاسخ ایمنی به ویژه ژن‌های سیتوکاین‌ها می‌توانند تاثیر مهمی بر ابتلا به بیماری‌های مختلف داشته باشند و ارتباط آنها با بیماری‌هایی از جمله سرطان‌ها (18-20)، بیماری‌های التهابی و خود ایمنی (22، 21) و هم‌چنین در کنترل عفونت‌های مزمن (25-23) مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

بیش از دو دهه است که سیتوکاین‌های بی‌شماری همراه با گیرنده‌های آنها شناسایی شده است. میانکنش بین کمپلکس گیرنده سیتوکاین با یکدیگر باعث تنظیم پاسخ ایمنی و دیگر فرایندهای بیولوژیکی می‌شود. تعداد زیادی از مدارک و شواهد نشان می‌دهد که پلی مورفیسم‌های نوکلئوتیدی تک (SNPs) در جایگاه اتصال فاکتورهای رونویسی می‌تواند بر عملکرد پروموتر کمپلکس‌های گیرنده – سیتوکاین و ظهور علائم بیماری تاثیر گذار باشد(26). بر اساس این گونه اطلاعات و گزارشات و هم‌چنین نقش بسیار مهم IFN-γ در پاسخ ایمنی بر علیه عفونت HBV ما چنین فرض کردیم که وجود پلی مورفیسم‌های نوکلئوتیدی تک در پروموتر ژن گیرنده شماره یک اینترفرون گاما (INFGR1) که در مسیر سیگنالینگ IFN-γ اهمیت دارد، می‌تواند در پیامد کلینیکی بیماری مزمن ناشی از HBV و ظهور علائم آن تاثیر گذار باشد. بنابراین در این مطالعه به بررسی SNP G/A 611- واقع در پروموتر ژن گیرنده شماره یک اینترفرون گاما (INFGR1) پرداختیم.

IFN-γ سایتوکاینی است که نقش بسیار مهم را در تنظیم پاسخ ایمنی دارد و به عنوان یک گلیکوپرتئین با اثر ایمنولوژیک پلیوتروفیک شناخته می‌شود(12). اخیرا تاکید زیادی بر اهمیت IFN-γ در پاک سازی عفونت HBV صورت گرفته است، چراکه مطالعات به خوبی مشخص ساخته که طی عفونت‌های خود محدود شونده نوع حاد سلول‌های T اختصاصی آنتی ژن به طور انتخابی اقدام به ترشح سیتوکاین Th1 با غالبیت IFN-γ می‌کنند و در واقع این سلول‌ها به سمت سلول‌های Th1 به طور انتخابی گسترش کلون می‌دهند(27). بر خلاف آن، کلون‌های سلولی به دست آمده مربوط به افرادی که به صورت مزمن با HBV عفونت یافته‌اند، نشان داده است که الگوی سیتوکاین‌های تولیدی آنها از نوع Th2 می‌باشد(28). مشخص شده است که IFN-γ به طور مستقیم می‌تواند باعث کاهش بار ویروس شود، گذشته از این IFN-γ از طریق تحریک تولید اینترفرون‌های نوع یک نیز به طور غیر مستقیم می‌تواند در این امر تاثیر گذار باشد(4). وجود تغییرات در IFN-γ و ارتباط آن با بیماری مزمن HBV گزارش شده است، از جمله مطالعه پراویکا و همکاران که در آن نشان دادند وجود یک پلی مورفیسم نوکلئوتیدی تک (SNP) واقع در انتهای 5′ ناحیه تکراری CA در اولین اینترون ژن IFN-γ انسان (+874 T/A) باعث می‌شود که آلل T جایگزین آلل A شود. این قضیه موجب تغییرات سطح رونویسی ژن می‌شود که می‌تواند در پاتوژنز بیماری تاثیر گذار باشد(6).

وجود پلی مورفیسم در ژن TNF-α و ارتباط آن با عفونت مزمن HBV به اثبات رسیده است، چندین مطالعه به صورت موردی – شاهد در نژادها و قومیت‌های مختلف این مطلب را به خوبی نشان داده است(29). در جمعیت ایران مطالعه در مورد پلی مورفیسم سیتوکاین‌ها مانند IFN-γ و هم‌چنین سایر سیتوکاین‌ها و گیرنده‌های آنها و ارتباط آن با هپاتیت‌های ویروسی صورت نگرفته است. در مطالعه لو و همکاران به بررسی پلی مورفیسم TGF-β1 و ارتباط آن با بیماری لوسمی مزمن پرداختند، که در آنجا توانستند به یک

www.SID.ir
Archive of SID

ارتباط معنی‌داری دست پیدا کنند(30). در مطالعه دیگری به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم این ژن و بیماری مزمن ناشی از عفونت با HCV پرداختند ولی در آنجا بر خلاف مطالعات قبلی به ارتباط معنی‌داری از لحاظ آماری دست پیدا نکردند(31).

به منظور آگاهی از این مهم که آیا تغییرات در سطح بیان INFGR1 در افراد به خاطر پلی مورفیسم‌های ژنتیکی در این گیرنده و ارتباط آن با مراحل کلینیکی بیماری ناشی از عفونت با HBV مانند پاک سازی ویروسی ویروس از بدن در مقابل عفونت پایدار ویروس جی زو و همکاران در سال 2009 در چین چندین SNP را به خوبی در ژن INFGR1 به خوبی بررسی کرده و توزیع ژنتیکی آنها را در سه گروه بیمار مزمن، افرادی که به طور خود به خودی از بیماری بهبود یافته بودند و گروه کنترل سالم با هم مقایسه کردند(17). در بین چندین SNP آنها یک ارتباطی را بین SNP C/T 56- و مستعد بودن به عفونت مزمن HBV شناسایی کردند. تحلیل بیان ژن در سیستم‌های گزارشگر ژن در رده سلولی HepG2 نشان دهنده این مطلب بود که 56- SNP C/T یک پلی مورفیسم عملکردی است، به طوری که وجود آلل T به خاطر SNP C/T 56- به عنوان یک عامل خطر برای ابتلا به عفونت مزمن در آن جمعیت‌ها محسوب می‌شود، چرا که پس از مقایسه افراد دید شد که افرادی که دارای ژنوتیپ CC و در واقع آلل C بودند با بهبودی از بیماری در ارتباط بوده و بر عکس افرادی که دارای ژنوتیپ TT و آلل T بودند با عفونت مزمن در ارتباط هستند و علاوه بر این‌ها افرادی که دارای ژنوتیپ CC در سیستم‌های گزارش‌گر بیان ژن از سطح بیانی بالایی بر خوردار بودند و باز بر خلاف آن افرادی که دارای ژنوتیپ TT بودند سطح بیان کمی داشتند.

پلی‌مورفیسم‌های موجود در پروموتور ژن گیرنده شماره یک اینترفرون گاما (INFGR1) با تعدادی از بیماری‌ها در ارتباط بوده است. یکی از مطالعاتی که در زمینه پلی مورفیسم این گیرنده صورت گرفته مطالعه کاردوم و همکاران در سال 2006 بوده است که در آنجا آنها توانستند دو پلی مورفیسم SNP-611 G/A و SNP-56 T/C را در پروموتور ژن شناسایی و ارتباط آنها را با بیماری مزمن توبرکلوز بررسی نمودند، در آن مطالعه آنها توانستند ارتباط بین SNP-56T/A و عفونت مزمن را نشان دهند(32). مسئله‌ای که بایستی بدان اشاره شود است که وجود نقص در INFGR1 را می‌توان به خوبی در عفونت‌های مایکوباکتریومی به خصوص در بچه ها دید، جائی که ملانی و همکاران پژوهشی را در این زمینه در سال 1999 واقع در جزیره مالت صورت دادند، در آنجا آنان وجود نقص در این گیرنده و ارتباط آن با بیماری‌های مایوباکتریومی را در آن منطقه نشان دادند(33). در کشور ایران تا کنون مطالعه‌ای بر روی این گیرنده و ارتباط آن با عفونت مزمن HBV و سایر بیماری‌ها صورت نگرفته است، اما جهت دست یافتن به یک دید کلی می‌توان به بررسی‌های مشابه اشاره‌ای داشت از جمله مطالعه حاجی لو و همکاران که آنها به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم سلکتین E و ارتباط با بیماری مزمن HBV پرداختند، نتیجه مطالعه آنها این بود که این پلی مورفیسم نمی‌تواند یک عامل خطر برای ابتلا به عفونت مزمن HBV باشد(34).

نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشانداد که وجود ژنوتیپ GG در جمعیت ما با کاهش خطر ابتلا به بیماری مزمن در ارتباط بوده و در واقع در قیاس با دیگر ژنوتیپ‌ها بین دو گروه از نظر پراکنش ژنوتیپی در این جایگاه اختلاف معنی‌دار وجود دارد. جهت بالا بردن کیفیت مطالعه پیشنهاد می‌شود از تعداد بیشتری نمونه استفاده شود، و هم‌چنین چنانچه بتوان از وجود یک سیستم بیانی برای بررسی آنالیزهای بیانی در این جایگاه‌های پلی مورفیسم بهره جست نتایج کامل‌تری حاصل خواهد شد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه باحمایت علمی و مادی دانشگاه تربیت مدرس و مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه

Archive of SID
www.SID.ir

علوم پزشکی شهید بهشتی انجام پذیرفت. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس و هم‌چنین همکاران در آزمایشگاه مرکز تحقیقات گوارش وکبد بیمارستان طالقانی به ویژه خانم‌ها پروانه محمدی، مهسا خوان یغما و هانیه میرطالبی صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

1. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. International journal of medical sciences. 2005;2(1):36-40.
2. Nayersina R, Fowler P, Guilhot S, Missale G, Cerny A, Schlicht HJ, et al. HLA A2 restricted cytotoxic T lymphocyte responses to multiple hepatitis B surface antigen epitopes during hepatitis B virus infection. The Journal of Immunology. 1993;150(10):4659-71.
3. Ando K, Moriyama T, Guidotti L, Wirth S, Schreiber R, Schlicht H, et al. Mechanisms of class I restricted immunopathology. A transgenic mouse model of fulminant hepatitis. The Journal of experimental medicine. 1993;178(5):1541-54.
4. Romero R, Lavine JE. Cytokine inhibition of the hepatitis B virus core promoter. Hepatology. 1996;23(1):17-23.
5. Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, Kim CY, Park MH, Kim LH, et al. Association of TNF-α promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection. Human molecular genetics. 2003;12(19):2541-6.
6. Pravica V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-[gamma] gene::: Absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-[gamma] production. Human immunology. 2000;61(9):863-6.
7. Frodsham AJ, Zhang L, Dumpis U, Taib NAM, Best S, Durham A, et al. Class II cytokine receptor gene cluster is a major locus for hepatitis B persistence. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(24):9148-53.
8. Zhou J, Lu L, Yuen MF, Lam TW, Chung CP, Lam CL, et al. Polymorphisms of type I interferon receptor 1 promoter and their effects on chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2007;46(2):198-205.
9. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science. 1999; 284(5415): 825-9.
10. Wieland S, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004;101(17):6669-74.
11. Bach EA, Aguet M, Schreiber RD. The IFNγ receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. Annual review of immunology. 1997; 15(1): 563-91.
12. Billiau A. Interferon-γ: biology and role in pathogenesis. Advances in immunology. 1996; 62: 61-130.
13. Mizuhara H, Uno M, Seki N, Yamashita M, Yamaoka M, Ogawa T, et al. Critical involvement of interferon γ in the pathogenesis of T-cell activation-associated hepatitis and regulatory mechanisms of interleukin-6 for the manifestations of hepatitis. Hepatology. 1996;23(6):1608-15.
14. Dessein AJ, Hillaire D, Elwali NE, Marquet S, Mohamed-Ali Q, Mirghani A, et al. Severe Hepatic Fibrosis in Schistosoma mansoni Infection Is Controlled by a Major Locus That Is Closely Linked to the Interferon-γ Receptor Gene. The American Journal of Human Genetics. 1999;65(3):709-21.
15. Novelli F, Bernabei P, Ozmen L, Rigamonti L, Allione A, Pestka S, et al. Switching on of the proliferation or apoptosis of activated human T lymphocytes by IFN-gamma is correlated with the differential expression of the alpha-and beta-chains of its receptor. The Journal of Immunology. 1996;157(5):1935-43.
16. Abbott W, Gane E, Winship I, Munn S, Tukuitonga C. Polymorphism in intron 1 of the interferon-gamma gene influences both serum immunoglobulin E levels and the risk for chronic hepatitis B virus infection in

Archive of SID

www.SID.ir

Polynesians. Immunogenetics. 2007;59(3):187-95.
17. Zhou J, Chen DQ, Poon VKM, Zeng Y, Ng F, Lu L, et al. A regulatory polymorphism in interferon-γ receptor 1 promoter is associated with the susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. Immunogenetics. 2009; 61(6): 423-30.
18. Haghighi MM, Mohebbi SR, Sadeghi RN, Vahedi M, Ghiasi S, Zali MR. Association between the 1793G> A MTHFR polymorphism and sporadic colorectal cancer in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2008;9:659-62.
19. Mahmoudi T, Mohebbi SR, Pourhoseingholi MA, Fatemi SR, Zali MR. Vitamin D receptor gene ApaI polymorphism is associated with susceptibility to colorectal cancer. Digestive diseases and sciences. 2010;55(7):2008-13.
20. Haghighi MM, Taleghani MY, Mohebbi SR, Vahedi M, Fatemi SR, Zali N, et al. Impact of EXO1 polymorphism in susceptibility to colorectal cancer. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2010; 14(5):649-52.
21. Naderi N, Farnood A, Habibi M, Zojaji H, Balaii H, Firouzi F, et al. NOD2 exonic variations in Iranian Crohn's disease patients. International journal of colorectal disease. 2011;26(6):775-81.
22. Alidoust L, Zafarghandi M, Agah M, Sendi H, Alavian SM, Zali MR. Glutathione-S-transferase M1, T1 and P1 gene polymorphisms in type I autoimmune hepatitis: a case-control study. Indian J Gastroenterol 2007;26(2):97-9.
23. Azimzadeh P, Mohebbi SR, Romani S, Vahedi M, Fatemi SR, Derakhshan F, et al. The Study of Association between TGF-B1 Gene 915 G>C Polymorphisms and Chronic Hepatitis C Infection. Sci J Hamadan Univ Med Sci 2011; 17(4):17-24.[persian]
24. Azimzadeh P, Mohebbi SR, Romani S, Naghoosi H, Vahedi M, Kazemian SH, et al. Effect of interleukin-12 p40 subunit gene 3'-untranslated region polymorphism in chronic HCV infection. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2011; 16(1):10-19.[persian]
25. Azimzadeh P, Mohebbi SR, Romani S, Kazemian SH, Mirtalebi H, Vahedi M, et al. Role of TGF-β1 Codon 10 Polymorphism in Chronic Hepatitis C Patients. Scientific Journal of Babol University of Medical Sciences. 2011; 13(4).[persian]
26. Knight JC, Udalova I, Hill AVS, Greenwood BM, Peshu N, Marsh K, et al. A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. Nature genetics. 1999;22(2):145-50.
27. Penna A, Del Prete G, Cavalli A, Bertoletti A, D'Elios MM, Sorrentino R, et al. Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. Hepatology. 1997; 25(4):1022-7.
28. Bertoletti A, D'Elios MM, Boni C, De Carli M, Zignego A, Durazzo M, et al. Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. Gastroenterology. 1997;112(1):193-9.
29. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. Methods in enzymology. 1987; 155(1): 335-50.
30. Lo YMD, Chiu RWK, Chan KCA. Clinical applications of PCR. 2nd ed. Totowa; Humana Press, 2006.
31. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. 1986. Biotechnology (Reading, Mass). 1992;24:17-27.
32. PCR methods and applications: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1991.
33. Basturk B, Karasu Z, KIlIc M, Ulukaya S, Boyacioglu S, Oral B. Association of TNF-[alpha]-308 polymorphism with the outcome of hepatitis B virus infection in Turkey. Infection, Genetics and Evolution. 2008;8(1):20-5.
34. Hajilooi M, Alizadeh AHM, Ranjbar M, Fallahian F, Alavian SM. E-Selectin Gene Polymorphisms in Iranian Chronic Hepatitis B Patients. Hepatitis Monthly. 2007; 7(4):211-6.

Archive of SID

www.SID.ir