بررسی پلی‌مورفیسم ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ در بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی و مقایسه آن با افراد نرمال

سیروس نعیمی [*]
نصراله عرفانی [**]
محمد سلیمانی پور [***]

[*]کارشناس ارشد ایمونولوژی و دانشجوی دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی، مربی دانشگاه آزاد اسلامی کازرون، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی
[**]دکترای ایمونولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سرطان
[***] کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مربی دانشگاه آزاد اسلامی واحد استهبان، دانشکده پرستاری، گروه مامایی و پرستاری

تاریخ وصول:۱۳۹۰/۱/۱۵
تاریخ پذیرش:۱۳۹۰/۳/۸

مؤلف مسئول : سیروس نعیمی
پست‌الکترونیک:Naeimis@kau.ac.ir

چکیده:

مقدمه و هدف: بیماری تروفوبلاستیک حاملگی شامل طیفی از بیماری‌ها است، که به دنبال یک لقاح غیر طبیعی از تکثیر غیر طبیعی بافت تروفوبلاستیک جفت منشاء می‌گیرند. مولکول گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ نقش مهمی در فراخوانی لنفوسیت‌های تنظیمی به محل تومور و سرکوب نمودن سیستم ایمنی دارد. ژن این مولکول دارای چندین پلی مورفیسم است، که مهم‌ترین آن در موقعیت C 1014 T می‌باشد که با پایداری این مولکول در ارتباط است. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین این پلی مورفیسم و ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ در بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی و مقایسه آن با افراد نرمال بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد ـ شاهدی که در سال ۱۳۸۹ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد، تعداد ۱۰۰ زن مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی به عنوان مورد و ۱۲۰ زن سالم باردار به عنوان شاهد انتخاب شدند. پس از نمونه‌گیری و استخراج DNA ، پلی‌مورفیسم ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ با روش PCR-RFLP بررسی شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری مجذور کای، مان ویتنی و تعادل هاردی ـ واینبرگ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌هایCC، CT و TT در افراد گروه مورد ۳۴، ۶۲ و ۴ درصد و در گروه شاهد ۴۶/۷ ، ۳۵/۸ و ۱۷/۵ درصد بود که تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهند($p<۰/۰۵$). این تفاوت در مورد آلل‌های ژن مذکور یعنی آلل C و T مشاهده نشد($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: با توجه به ارتباط پلی مورفیسم ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ و بیماری تروفوبلاستیک حاملگی ممکن است، بتوان از ژن مذکور به عنوان یک مارکر پیش آگهی دهنده در شناسایی افراد مستعد استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: پلی مورفیسم، تروفوبلاستیک حاملگی، ژنوتیپ، تومور، کموکاین

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی[1] شامل طیفی از بیماری‌ها از مول هیداتید فرم خوش‌خیم تا کوریو کارسینومای بدخیم می‌شود، که به دنبال یک لقاح غیر طبیعی، از تکثیر بافت‌های تروفوبلاستیک جفت منشاء می‌گیرند(۱). این بیماری را می‌توان به چهار گروه تقسیم کرد که شامل؛ هیداتید فرم مول[2] ، هیداتید فرم مول مهاجم[3]، کوریو کارسینوما[4] و تومور تروفوبلاستیک جای جفت[5] می‌باشند(۲). حاملگی مولار خوش‌خیم که به عنوان هیداتید فرم مول شناخته می‌شود شامل تایپ‌های نسبی[6] و کامل[7] است که با تظاهرات کلینیکی مختلف بروز می‌یابند(۳). عوامل مختلفی از جمله؛ ژنتیک، نژاد، سن، عوامل هورمونی و عوامل ایمونولوژیکی در ایجاد این بیماری دخالت دارند(۴). کموکاین‌ها یک گروه از پروتئین‌ها هستند که از نظر ساختمانی به سایتو کاین‌های کوچک ۲۸ـ۱۴ کیلو دالتونی وابسته هستند. کموکاین‌ها را به چهار خانواده CX3C، CXC، CC و C تقسیم‌بندی می‌نمایند. این پروتئین‌ها انتقال پیام خود را از طریق گیرنده‌های وابسته به پروتئین G انجام می‌دهند. کموکاین‌ها نقش اساسی را در مهاجرت و لانه گزینی گروه‌های مختلف لنفوسیتی ایفا می‌نمایند(۵). آثار بیولوژیک کموکاین‌ها شامل؛ فراخوانی سلول‌های سیستم ایمنی میزبان به جایگاه عفونت، تنظیم عبور ومرور لنفوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها از میان بافت‌های لنفاوی محیطی و تکامل ارگان‌های غیر لنفاوی می‌باشد. هم‌چنین کموکاین‌ها نقش اساسی در گسترش، هموستاز، پیشبرد رگزائی و ترمیم زخم، پیشبرد مهاجرت سلول‌های اجرایی فعال شده و نهایتاً تأثیر بر روی سلوهای سیستم عصبی مرکزی را دارا می‌باشند(۸ـ۶).

ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ عضوی از خانواده گیرنده‌های کموکاینی است که به طور طبیعی در جذب لنفوسیت‌های T به محل تومورها نقش دارد. این گیرنده هم‌چنین بر روی سطح سلول‌های توموری نیز بیان می‌شود(۹). بیان این مولکول بر روی سطح سلوهای توموری، ممکن است در افزایش پتانسیل فعالیت متاستازی سلول‌های توموری نقش داشته باشد(۱۱ـ۱۰). این گیرنده به طور انتخابی روی دو گروه از سلول‌های سیستم ایمنی بیان می‌شود. این دو گروه از سلول‌ها عبارت از لنفوسیت‌های Th2 و لنفوسیت‌های T تنظیمی هستند که هر دو رده سلولی باعث تضعیف سیستم ایمنی در مقابل تومور می‌شوند. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که لنفوسیت‌های T تنظیمی به وسیله واکنش بین ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ و لیگاند آن (CCL22) به بافت‌های توموری مهاجرت می‌کنند و شرایط محیطی را جهت رشد بهتر سلول‌های توموری فراهم می‌نمایند(۱۵ـ۱۲).

سیستم ایمنی بدن در یک حالت تعادل قرار دارد که این حالت تعادل به دلیل سایتو کاین‌هایی است

1-Gestational trophoblastic disease
2-Hydatidiform mole
3-Invasion Hydatidiform mole
4-Choriocarcinoma
5-Placental site trophoblastic tumor
6-Partial Hydatidiform mole
7-Complete Hydatidiform mole

Archive of SID

www.SID.ir

که به وسیله دو گروه لنفوسیت‌های Th1 و Th2 سنتز می‌شوند(۱۶). لنفوسیت‌های Th1 با تولید اینترفرون گاما و اینترلوکین ۲ و لنفوسیت‌های Th2 با تولید اینتر لوکین ۴ و اینترلوکین ۵ شناخته می‌شوند. علاوه بر این دو رده سلولی، لنفوسیت‌های T تنظیمی نیز در متعادل بودن سیستم ایمنی نقش مهمی را ایفا می‌نمایند(۱۸-۱۷). به هم خوردن حالت تعادل بین این سلول‌های سیستم ایمنی ممکن است منجر به بیماری‌های مختلفی از جمله سرطان شود(۲۰ و۱۹). ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ برای بالانس و تعادل پاسخ‌های ایمنی تنظیمی مهم بوده و امروزه نقش این گیرنده کموکاینی در بارداری، سرطان و عفونت‌های ویروسی مشخص شده است. مطالعه‌ها نشان دهنده ارتباط این مولکول با سقط مکرر عفونت‌های ایجاد شده به وسیله ویروس HTLV-1 و هم‌چنین سرطان لوکمی‌لنفوسیتی T بالغ می‌باشد(۱۲). ژنوم کد کننده این گیرنده سایتوکاینی روی کروموزوم شماره ۳ قرار دارد و دارای تنوع ژنتیکی است که این تنوع ژنتیکی شامل جهش‌های خنثی G498C و C1014 T و جهش‌های بی‌معنی C388G و G533C می‌باشد. مطالعه‌های اخیر حاکی از وجود یک چند شکلی تک نوکلئوتیدی در موقعیت C1014T می‌باشد که این چند شکلی در قسمت C ترمینال دم مولکول ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ قرار دارد. به نظر می‌رسد که این جا به جایی نوکلئوتیدی در mRNA مولکول ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ می‌تواند منجر به پایداری RNA پیامبر مولکول این ژن شده و از این طریق باعث افزایش بیان مولکول مذکور گردد (۲۱).

هدف از این مطالعه بررسی پلی‌مورفیسم ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ در بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی و مقایسه آن با افراد نرمال بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد- شاهدی که در سال ۱۳۸۹ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد، با توجه به فراوانی بیماری تروفوبلاستیک حاملگی و بر اساس روش تعیین حجم نمونه ، تعداد ۱۰۰ زن مبتلا به تروفوبلاستیک حاملگی به عنوان گروه مورد و ۱۲۰ زن باردار سالم به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. میانگین سنی افراد گروه مورد ۱۱/۷±۳۰ سال بود و بیماری آنها به وسیله سونوگرافی و تشخیص پاتولوژی به تأیید جراح و متخصص زنان و زایمان رسید. میانگین سنی افراد گروه شاهد ۱۳±۳۵ سال بود و فاقد هر گونه سابقه بیماری تروفوبلاستیک حاملگی بودند.

لازم به ذکر است که تمامی شرایط اخلاقی این تحقیق یعنی اطلاع رسانی مناسب به بیماران مبنی بر این که از نمونه گرفته شده از ایشان در جهت کارهای تحقیقاتی استفاده می‌گردد و هم‌چنین ذکر این موضوع که اطلاعات آنها محرمانه بوده و افشا نخواهد شد، رعایت شده و از بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. از کلیه افراد مورد مطالعه ۷ سی‌سی

Archive of SID

www.SID.ir

خون سیاهرگی گرفته و به لوله‌های آزمایش حاوی اگزالات منتقل شد. DNA ژنومی از لکوسیت‌های خون محیطی با روش پروتئیناز K استخراج شد. جهت تعیین ژنوتیپ افراد مورد مطالعه در موقعیت C1014T از روش PCR-RFLP استفاده گردید. بدین صورت که ابتدا قطعه مورد نظر DNA به وسیله واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز[۱] تکثیر شد. سپس محصول واکنش تحت تأثیر آنزیم‌های محدود کننده[۲] مربوطه قرار گرفته و به قطعاتی تبدیل شدند. بر اساس تعداد و اندازه قطعات به دست آمده به ژنوتیپ DNA مورد آزمایش پی برده شد.

برای انجام واکنش در موقعیت C1014T جهت تکثیر DNA مورد نظر از زوج پرایمرهای؛

Forward : 5'-TGTGGGCTCCTCCAAATGTA-3' و

Reverse: 5'-TGTAAGCCTTCCTCCTGACA- 3' استفاده شد. هر ۱۸ میکرولیتر از مخلوط تکثیری واکنش، حاوی ۰/۷ میکرولیتر از DNA ژنومی با غلظت ۰/۳ میکروگرم بر میکرولیتر، ۲ واحد آنزیم Taq پلی‌مراز با غلظت ۱ واحد بر میکرولیتر، ۰/۶ میکرو لیتر از هر نوکلئوتید dNTP با غلظت ۱۰ میلی مولار، ۱/۷ میکرولیتر از بافر واکنش با غلظت ۱۰X، ۰/۴ میکرولیتر از کلرید منیزیم با غلظت ۵۰ میلی‌مولار، ۰/۷ میکرومول از هر پرایمر با غلظت ۲۰ پیکومولار و ۱۱/۲ میکرولیتر آب دیونیزه شده می‌باشد. مخلوط حاصل ابتدا در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه حرارت داده شد و سپس برای ۳۵ دور، تحت فرآیند واکنش قرار گرفت. این فرآیند شامل؛ ۳۰ ثانیه جداسازی دو رشته DNA در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد ، ۴۰ ثانیه جهت چسبیدن پرایمر به رشته الگو[۳] در دمای ۵۵ درجه و ۴۰ ثانیه تکثیررشته[۴] در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد بود.

محصول نهایی که یک قطعه ۲۰۶ جفت بازی می‌باشد، به وسیله آنزیم محدود کننده RsaI هضم شد. بدین صورت که جهت ۱۰ میکرولیتر از محصول واکنش مقدار ۵ میکرولیتر از مخلوط آنزیم مذکور به صورت ۳/۲ میکرولیتر از آب دیونیزه شده، ۱/۵ میکرولیتر از بافر مخصوص آنزیم و ۳/ میکرولیتر آنزیم مورد استفاده قرار گرفته و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک شبانه روز قرار داده شد. در صورت وجود آلل C به دو قطعه ۱۸۷ و ۱۹ جفت بازی تقسیم می‌شد، سپس بر روی ژل آگاروز ۲/۵ درصد و با ولتاژ ۷۵ ولت و با رنگ‌آمیزی ژل رد الکتروفورز شده و با مارکر PUC19 مقایسه می‌شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS[۵] و Epi Info 2000 و از آزمون‌های آماری مجذور کای[۶]، مان ویتنی[۷] و تعادل هاردی ـ واینبرگ[۸] تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتیجه محصول واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز پس از قرار گرفتن در معرض آنزیم هضم کننده و

1-Polymerase Chain Reaction(PCR)
2-Restricition Endonuclease
3-Anneling
4- Extention
5-Statistical Package for Social Sciences
6-Paired t-Test
7-Mann-Whitney
8-Hardy-weinberg equilibrium

Archive of SID

www.SID.ir

الکتروفورز بر روی ژل شامل سه قطعه CT، TT و CT می‌باشد(تصویر ۱).

جدول ۱ فراوانی ژنوتیپ‌های C1014T را نشان می‌دهد. از میان ۱۰۰ نفر گروه مورد، تعداد ۳۴ نفر (۳۴ درصد) ژنوتیپ cc ،۶۲ نفر(۶۲ درصد) ژنوتیپ CT و ۴ نفر(۴ درصد) ژنوتیپ TT را نشان دادند. و در افراد گروه شاهد این ژنوتیپ‌ها به ترتیب؛ ۵۶ نفر(۴۶/۷ درصد)، ۴۳ نفر(۳۵/۸ درصد) و ۲۱ نفر(۱۷/۵ درصد) بود که نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری بین افراد دو گروه می‌باشد($p<0/05$).

نتایج نشان داد که در افراد گروه مورد تعداد ۱۳۰ (۶۵ درصد) آلل C و ۷۰ (۳۵ درصد) آلل T و در افراد گروه شاهد به ترتیب ۱۵۵(۶۴/۶ درصد) و ۸۵ (۳۵/۴ درصد) بودند که تفاوت معنی‌داری بین آلل‌های ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ در افراد دو گروه دیده نشد($p>0/05$)(جدول۲).

با توجه به تعداد نمونه‌ها و با نظر پزشک متخصص زنان وزایمان، افراد گروه مورد در سه زیر گروه؛ بیماری مول کامل، مول جزیی و کوریوکارسینوما طبقه‌بندی شدند و نتایج نشان دهنده عدم ارتباط بین پلی مورفیسم ژن مورد نظر و زیر گروه‌های بیماری بود(جدول ۳).

جدول ۱ : مقایسه فراوانی و درصد پلی مورفیسم‌های ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ ، در لوکوس C1014T در افراد مورد مطالعه

گروه / ژنوتیپ	بیمار (تعداد=۱۰۰)	کنترل (تعداد=۱۲۰)	سطح معنی‌داری
CC	(۳۴)۳۴	(۴۶/۷)۵۶	
CT	(۶۲)۶۲	(۳۵/۸)۴۳	۰/۰۰۰۰۸
TT	(۴)۴	(۱۷/۵)۲۱	

جدول ۲: مقایسه فراوانی و درصد آلل‌های ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴، در لوکوس C1014T در افراد مورد مطالعه

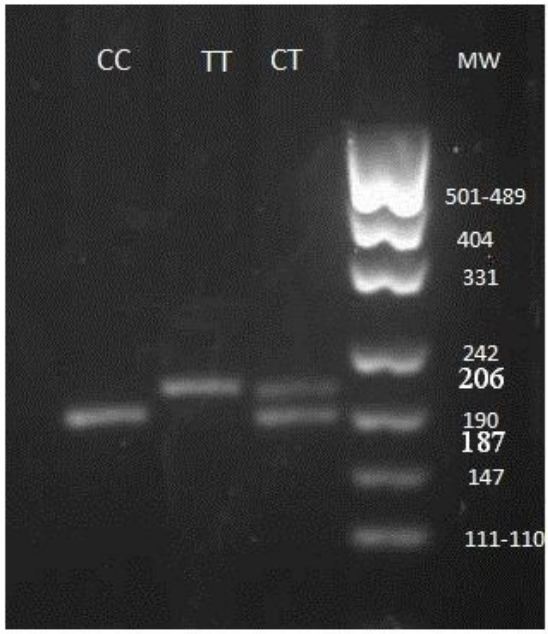
گروه / آلل	بیمار (تعداد=۱۰۰)	کنترل (تعداد=۱۲۰)	سطح معنی‌داری
C	(۶۵)۱۳۰	(۶۴/۶)۱۵۵	p<۰/۰۵
T	(٪۳۵)۷۰	(۳۵/۴)۸۵	

جدول۳: مقایسه فراوانی ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ و فرم‌های بیماری در افراد گروه مورد

زیر گروه بیمار / ژنوتیپ	کوریوکارسینوما (تعداد=۱۵)	مول کامل (تعداد=۵۵)	مول جزئی (تعداد=۳۰)	سطح معنی‌داری
CC	۵	۲۰	۱۲	
CT	۹	۳۳	۱۷	۰/۹
TT	۱	۲	۱	

Archive of SID

www.SID.ir



تصویر ۱ : نتیجه الکتروفورز محصول واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز در ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی یکی از مشکلات اساسی جوامع بشری امروزی محسوب می‌شود(۱). مولکول ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ بر روی سطح لنفوسیت‌های Th2 بیان می‌شود و به نظر می‌رسد در جذب شدن این سلول‌ها به محل تومور نقش دارد(۸ـ۶). هدف این مطالعه بررسی پلی‌مورفیسم ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ در بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی و مقایسه آن با افراد نرمال بود.

نتایج این مطالعه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین ژنوتیپ ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ در افراد مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی و افراد سالم وجود دارد.

یکی از دلایل عدم واکنش سیستم ایمنی با تروفوبلاست جنینی که یک بافت نیمه آلوژنی است، به این دلیل است که سلول‌های Th2، سلول‌های غالب در بافت جنینی می‌باشند. در حقیقت حضور این سلول‌ها در بافت جفتی به طور معنی‌داری نسبت به خون محیطی افزایش نشان می‌دهند. در مطالعه‌ای مشاهده شد که نسبت گیرنده‌های کموکاینی Th1 مانند؛CXCR3 و CCR5 به گیرنده‌های کموکاینی Th2 مانند؛ CCR4 و CCR3 در بیماران مبتلا به سندرم سقط خود به خود افزایش نشان می‌دهد(۲۲). میزان بیان گیرنده‌های سایتوکاینی لنفوسیت‌های Th2 در افراد باردار که به بیماری خود ایمنی اسکلروز متعدد نیز مبتلا هستند در دوران مختلف بارداری متفاوت بوده و منجر به تغییر شرایط بالینی این بیماری در دوران مختلف بارداری می‌شود(۲۳). هم‌چنین مشاهده شده است که میزان لنفوسیت‌های T تنظیمی در بافت جفتی خانم‌های بارداری که در سه ماهه اول بارداری هستند، افزایش یافته است(۲۴).

Archive of SID

www.SID.ir

تمامی این مطالعه‌ها حاکی از این مطلب می‌باشد که برای یک بارداری موفق، سوق یافتن سیستم ایمنی به سمت Th2 و حضور لنفوسیت‌های تنظیمی‌لازم و ضروری می‌باشد.

از طرف دیگر تأثیر این گیرنده سایتوکاینی بر روی سرطان‌های مختلفی نیز بررسی شده است. در مطالعه‌های اخیر نشان داده شده است که سرطان‌های سینه که منجر به متاستاز سلول‌های توموری به ریه می‌گردد، افزایش بیان ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ روی سطح سلول‌های توموری مشاهده شده است(۲۵). از طرف دیگر در مطالعه‌ای نشان داده شده است که درسلول‌های T تنظیمی که در محل ضایعات توموری سینه جداسازی شده‌اند، میزان زیادی مولکول ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ را بیان نموده‌اند که این افزایش بیان باعث افزایش مهاجرت این دسته سلول‌ها به محل تومور و کاهش پاسخ ایمنی در محل ضایعه می‌گردد(۲۶). مطالعه انجام شده به وسیله لی و همکاران[1](۲۰۰۹) نشان دهنده افزایش بیان مولکول ژن گیرنده c-c کموکاینی تایپ ۴ و لیگاند آن در افراد مبتلا به سرطان معده بود(۲۷).

نتایج نشان‌دهنده این مطلب است که چند شکلی ژنوتیپی این گیرنده سایتوکانی در بیماران نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان داد، که این چند شکلی با پایداری مولکول مورد نظر بر روی سطح لنفوسیت T تنظیمی همراه بوده و متعاقب آن باعث فراخوانی بیشتر این سلول‌ها به محل تومور و به دنبال آن سرکوب سیستم ایمنی و پیشرفت بیشتر تومور خواهد شد. حال با توجه به این نتایج، ممکن است بتوان از یافته مورد نظر به عنوان یک فاکتور پیش آگهی دهنده استفاده نموده و افراد مستعد را شناسایی کرده و پیش درمانی‌های مورد نظر را انجام داد. علاوه بر این پیشنهاد می‌شود که در مطالعه‌های دیگر به پلی‌مورفیسم ژن سایتوکاین‌های متصل شونده به این مولکول مثل CCl22 و ارتباط آن با این مولکول پرداخته شود.

تقدیر و تشکر

این تحقیق منتج از طرح پژوهشی است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی‌واحد کازرون به انجام رسیده است.

1-Lee et al

Archive of SID

www.SID.ir

Investigation of C-C chemokine receptor type 4 (ccr4) gene polymorphism in patients with Gestational Trophoblastic diseases (GTD)

Naeimi S[*], Erfani N[**], Solimanipoor M[***].

[*]MSc in Immunology, Department of biology, Science School, Islamic Azad University – Kazerun Branch, Kazerun, Iran
[**]Assistant Professor of Immunology, Shiraz Institute for Cancer Research, Medical School, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[***]MSc in Microbiology, Department of Midwife and Nursing, Nursing School, Islamic Azad University-Estahban Branch, Estahban, Iran

Received:04/04/2011
Accepted:29/05/2011

Corresponding Author: Naeimi S
Email: Naeimis@Kau.ac.ir

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Gestational trophoblastic disease (GTD) consists of a spectrum of disorders that are characterized by an abnormal proliferation of trophoblastic tissue, following an abnormal fertilization. CCR4 is one chemo-attractant receptors preferentially expressed on Th2 cells, and therefore, is likely to participate in the recruitment of antigen-specific Th2 cells to sites of allergen exposure. Variations in CCR4 have been reported. In this study we intended to investigate the relationship between polymorphism of this particular gene at the site of 1014 C/T and GTD.

Materials & Methods: In the present study, the polymorphisms of the CCR4 gene at the sites of 1014 C/T was investigated in 100 patients at in 2010 with proved GTD and 120 age-sex matched healthy individuals. Polymorphysm of CC chemokine 4 were investigated in these two groups by PCR-RFLP.These two groups were compared in respect their genotypes and alleles.

Results: Frequency of genotype TT, CT, CC patients were 34%, 62% and 4% while the frequency of the control group, were 46.7%, 35.8% and 17.5% respectively.

A significant difference was seen in genotype prevalence of 1014 C/T in ccr4 gene in the two mentioned groups ($P<0.05$). No statically significant difference was seen in allele 1014 C/T in ccr4 gene in the two mentioned groups ($P>0.05$).

Conclusion: Regarding the relationship between The C-C chemokine receptor type 4 and gestational trophoblastic disease (GTD), it might be possible to use this gene as a prognostic marker in identifying the susceptible patients.

Key words: CCR4, Polymorphism, GTD, Genotype

Archive of SID

www.SID.ir

REFERENCES:

1.Jain KA. Gestational trophoblastic disease: pictorial review. Ultrasound Q 2005; 21(4):245-53.
2.Soper JT. Staging and evaluation of gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol 2003 46(3):570-8.
3.Seki KH, Matsui S. Sekiya, advances in the clinical laboratory detection of gestational trophoblastic disease. Clin Chim Acta 2004 349(1-2): 1-13.
4.Khoo SK. Clinical aspects of gestational trophoblastic disease: a review based partly on 25-year experience of a statewide registry. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003; 43(4):280-9.
5.Yoshie O, Imai T, Nomiyama H. Chemokines in immunity. Adv Immunol 2001; 78: 57-110.
6.Harasawa H, Yamada Y, Hieshima K, Jin Z, Nakayama T, Yoshie O, et al. Survey of chemokine receptor expression reveals frequent co-expression of skin-homing CCR4 and CCR10 in adult T-cell leukemia/lymphoma. Leuk Lymphoma 2006; 47(10): 2163-73.
7.Imai T, Chantry D, Raport CJ, Wood CL, Nishimura M, Godiska R, et al. Macrophage-derived chemokine is a functional ligand for the CC chemokine receptor 4. J Biol Chem 1998; 273(3): 1764-8.
8.Imai T, Nagira M, Takagi S, Kakizaki M, Nishimura M, Wang J, et al. Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. Int Immunol 1999; 11(1): 81-8.
9.Baekkevold ES, Wurbel MA, Kivisäkk P, Wain CM, Power CA, Haraldsen G, et al. A role for CCR4 in development of mature circulating cutaneous T helper memory cell populations. J Exp Med 2005; 201(7): 1045-51.
10.Yoshie O. Expression of CCR4 in adult T-cell leukemia. Leuk Lymphoma 2005; 46(2):185-90.
11.Yoshie O. CCR4, HTLV-1 infection, and ATL oncogenesis. Uirusu 2008; 58(2): 125-40.
12.Ishida T, Iida S, Akatsuka Y, Ishii T, Miyazaki M, Komatsu H, et al. CCR4 as a molecular target for novel immunotherapy in malignant lymphoma. Rinsho Ketsueki 2007; 48(4): 262-72.
13.Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Kusumoto S, Ri M, et al. The CCR4 as a novel-specific molecular target for immunotherapy in Hodgkin lymphoma. Leukemia 2006; 20(12): 2162-8.
14.Ishida T, Ueda R. CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer. Cancer Sci 2006; 97(11):1139-46.
15.Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, Inagaki H, Takatsuka Y, Kusumoto S, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. Clin Cancer Res 2003; 9(10): 3625-34.
16.Sekiya T, Miyamasu M, Imanishi M, Yamada H, Nakajima T, Yamaguchi M ,et al. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. J Immunol 2000; 165(4): 2205-13.
17.Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science 2003; 299(5609): 1057-61.
18.Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, et al. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. Immunol Rev 2006; 212: 8-27.
19.Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol 2006; 6(4): 295-307.
20.Barnett B, Kryczek I, Cheng P, Zou W, Curiel TJ. Regulatory T cells in ovarian cancer: biology and therapeutic potential. Am J Reprod Immunol 2005; 54(6): 369-77.
21.Tsunemi Y, Sekiya T, Saeki H, Hirai K, Ohta K, Nakamura K, et al. Lack of association of CCR4 single nucleotide polymorphism with atopic dermatitis in Japanese patients. Acta Derm Venereol 2004; 84(3):187-90.
22.Kheshtchin N, Gharagozloo M, Andalib A, Ghahiri A, Maracy MR, Rezaei A. The expression of th1- and th2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: the impact of lymphocyte immunotherapy. Am J Reprod Immunol 2010; 12: 350-9.

Archive of SID

www.SID.ir

23.López C, Comabella M, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Variations in chemokine receptor and cytokine expression during pregnancy in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2006; 12(4):421-7.
24.Mjösberg J, Berg G, Jenmalm MC, Ernerudh J. FOXP3+ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. Biol Reprod 2010; 82(4): 698-705.
25.Olkhanud PB, Baatar D, Bodogai M, Hakim F, Gress R, Anderson RL, et al. Breast cancer lung metastasis requires expression of chemokine receptor CCR4 and regulatory T cells. Cancer Res 2009; 69(14): 5996-6004.
26.Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N, Bachelot T, Goddard-Leon S, Arfi V,et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. Cancer Res 2009; 69(5): 2000-9.
27.Lee JH, Cho YS, Lee JY, Kook MC, Park JW, Nam BH , et al. The chemokine receptor CCR4 is expressed and associated with a poor prognosis in patients with gastric cancer. Ann Surg 2009; 249(6): 933-41.

Archive of SID

www.SID.ir