Archive of SID

گوارش/ دوره ۱۱، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۵، ۱۵۰-۱۵۷

بررسی همراهی پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D با بیماریهای التهابی روده در ایران

دکتر نصرت‌اله نادری[۱]، دکتر آلما فرنود[۲]، منیژه حبیبی[۲]، دکتر فرامرز درخشان[۱]، دکتر زهرا مطهری[۲]، دکتر محمدرضا آگاه[۲]، دکتر الهام ولی خوجینی[۲]، هدیه بالایی[۲]، دکتر همایون زجاجی[۱]، مهتا غفارزاده راد [۲]، دکتر رحیم آقازاده[۳]، دکتر ناصر ابراهیمی دریانی[۴]
دکتر بابک نوری نیر[۱]، دکتر محمدرضا زالی[۳]

[۱] استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۲] پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۴] استاد، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

ژنهای متفاوتی از جمله ژن گیرنده ویتامین D را در پایه ژنتیکی بیماری التهابی روده (IBD★) دخیل می‌دانند. یافتن فراوانی پلی‌مورفیسم‌های این ژن و همراهی احتمالی آنها با بیماری التهابی روده می‌تواند درک بیشتری از پایه ژنتیک این بیماریها فراهم آورد. هدف از این مطالعه، بررسی همراهی چهار پلی‌مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D (Apa I, Taq I, Bsm I, Fok I) با بیماری التهابی روده در ایران است.

روش بررسی

در یک مطالعه مورد-شاهدی، ۱۰۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز، ۵۰ بیمار مبتلا به کرون و ۱۵۰ شاهد بدون سابقه بیماریهای گوارشی از بیماران مراجعه‌کننده به سایر بخشهای بیمارستان، که از نظر جنس و سن با دو گروه بیماران همسان شده بودند، انتخاب گردیدند. این افراد در طی سال ۱۳۸۳ به بیمارستان طالقانی مراجعه کردند. بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR★★ به روش PCR-RFLP★★★ انجام گرفت.

یافته‌ها

فراوانی آلل پلی مورفیک f در بیماران کولیت اولسروز و کرون بیش از گروه شاهد به دست آمد (به ترتیب p = ۰/۰۱۹، OR = ۱/۵۸۱ و p<۰/۰۰۱، OR = ۲/۶۴۲). همچنین ژنوتیپ f/f در بیماران کولیت اولسروز و کرون در مقایسه با گروه شاهد فراوانی بیشتری داشت (به ترتیب p = ۰/۰۱، OR = ۲/۷۷۴ و p <۰/۰۰۱، OR= ۵/۹۴۷). سایر پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR با بیماری کولیت اولسروز و کرون مرتبط نبودند.

نتیجه‌گیری

بین آلل پلی مورفیک Fok I و ابتلا به بیماری التهابی روده در ایران ارتباط وجود دارد، ولی بین پلی‌مورفیسم‌های Apa I، Taq I و Bsm I با IBD ارتباط معنی‌داری به دست نیامد.

کلید واژه: بیماری التهابی روده، کولیت اولسروز، کرون، گیرنده ویتامین D، پلی‌مورفیسم
گوارش/ دوره ۱۱، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۵، ۱۵۰-۱۵۷

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۳۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۵/۶/۱۴ تاریخ پذیرش: ۸۵/۶/۱۴

زمینه و هدف

بیماری التهابی روده (IBD) اختلال مزمن دستگاه گوارش است که از عملکرد نامناسب سیستم ایمنی در برابر باکتریهای روده ناشی می‌شود. نقش فاکتورهای ژنتیکی در بیماری التهابی روده در ابتدا به وسیله مطالعات اپیدمیولوژیکی مطرح گردید که تجمع فامیلی این بیماری را گزارش کرده بودند.(۱ و ۲)، با پیشرفتهای روزافزون در تکنیکهای آزمایشگاهی و انجام مطالعات گسترده ژنومی در بیماران مبتلا به IBD، مناطق متعددی از ژنوم در ارتباط با این بیماری شناخته شدند. مناطق مذکور بر روی کروموزومهای ۱۲ 16q (IBD 1)، ۱۳ 12q (IBD 2)، ۱۳ 6P (IBD3)، ۱۱ 14q (IBD 4)، ۳۳-۳۱ 5q (IBD 5)، ۱۳ 19P (IBD 6)، ۳۶ 1P (IBD 7)، 16P (IBD 8) و 3P (IBD 9) قرار دارند.(۵-۳)، بسیاری از ژنهای

نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، خیابان یمن، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد
تلفن: ۲۲۴۱۸۸۷۱ و ۲۲۴۱۷۲۸۳ نمابر: ۲۲۴۱۸۸۷۰
E-mail: farnood@medinews.com

★ Inflamatory Bowel Disease
★★ Vitamin D Receptor
★★★ Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism

www.SID.ir

Archive of SID

موجود در این مناطق به‌طور جداگانه با بیماریهای التهابی روده مورد بررسی قرار گرفته‌اند. یکی از این ژنها ژن گیرنده ویتامین D (VDR) بر روی کروموزوم ۱۲ می باشد.(۶)

عملکرد اصلی ویتامین D، تنظیم هومئوستاز کلسیم و در پی آن تشکیل و بازجذب استخوان می‌باشد. اما علاوه‌بر آن ویتامین D اثرات دیگری نیز بر سیستم ایمنی دارد.(۷)، ویتامین D باعث سرکوب تکثیر لنفوسیت‌ها و تولید ایمونوگلوبولین‌ها می‌شود.(۸)، همچنین این ویتامین فعالیت فاکتور پیش‌التهابی NF-Kappa B و تولید سیتوکین‌های مختلف مانند اینترلوکین ۲، اینترلوکین ۱۲ و اینتروفرون گاما را مهار می‌نماید.(۹)، در سلولهای حیوانی، فرم فعال ویتامین D باعث سرکوب پیشرفت بیماریهای خودایمنی مانند بیماری التهابی روده شده است.(۱۰)، VDR برای بروز تمام اثرات بیولوژیک شناخته‌شدهٔ ویتامین D ضروری است (۱۱) و بر روی سلولهای ماکروفاژ، منوسیت‌ها، سلولهای B، T و سلولهای دندریتیک یافت می‌شود.(۱۲ و ۱۳)، این گیرنده از نظر ساختمانی در خانوادهٔ گیرنده‌های استروئیدی قرار می‌گیرد که اثر ویتامین D را با تنظیم داخل سلولی تعدادی از ژنها اعمال می‌نماید.(۱۴)، چهار پلی مورفیسم شناخته‌شدهٔ ژن گیرنده ویتامین D (VDR) عبارتند از: Bsm I (A/G), Taq I (T/C) و Apa I (A/C) در ناحیه '۳ ژن VDR و پلی مورفیسم Fok I (C/T) در اگزون ۲.

بیماریهایی که بیشترین ارتباط را در تحقیقات مختلف با پلی‌مورفیسم‌های گیرنده ویتامین D نشان داده‌اند، عبارتند از: استئوپورز (۱۷-۱۵)، سرطان پروستات(۱۸)، بیماریهای عفونی (۱۹)، بیماری دیابت نوع I (۲۰ و ۲۱)، کاهش تراکم استخوانی (BMD) در زنان یائسه (۲۲ و ۲۳)، ملانوم بدخیم (۲۴)، پریودنتیت مزمن (۲۵)، کارسینوم سلول کلیوی (۲۶)، هپاتیت اتوایمیون (۱۲)، کنسر پستان و پیشرفت آن (۲۷ و ۲۸)، بیماری گریوز (۲۹)، بیماری سلیاک (۳۰) و بیماریهای التهابی روده (۳۱). چنین به نظر می‌رسد که هر موتاسیونی که بروز گیرندهٔ ویتامین D را تحت تأثیر قرار دهد، می‌تواند در پیشرفت بیماریهای التهابی از جمله بیماری التهابی روده مؤثر باشد.

با توجه به اینکه تا به حال مطالعه‌ای بر روی پلی مورفیسم‌های ژن VDR در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده در جمعیت ایرانی صورت نگرفته است، این مطالعه با هدف بررسی فراوانی این پلی مورفیسم‌ها در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده و مقایسه آن با افراد سالم، انجام گرفت تا همراهی احتمالی این پلی‌مورفیسم‌ها را با بیماری التهابی روده در این ناحیه از جهان بررسی نماید.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی (Case-Control)، ۵۰ بیمار مبتلا به بیماری کرون، ۱۰۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز و۱۵۰ فرد سالم که از نظر جنس و سن با بیماران همسان بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد در سال ۱۳۸۳ به بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند. گروه شاهد از افراد مراجعه‌کننده به درمانگاههای بیمارستان طالقانی که علائم، سابقه شخصی و خانوادگی بیماریهای گوارشی نداشتند، انتخاب گردیدند. اطلاعات دموگرافیک و شرح حال بالینی بیماران بر اساس پرسشنامه و توسط یک پزشک عمومی آموزش‌دیده، اخذ گردید. بیماری التهابی روده بر اساس شرح حال، علائم بالینی (وجود اسهال مزمن، دفع خون در مدفوع، دل‌درد و ...)، مشخصات آندوسکوپی (مشاهده کاهش واسکولاریتی مخاطی، التهاب، اولسراسیون و ...)، علائم رادیولوژیک (گرانولاریتی، اولسر، تنگی، فیستول، ...) و علائم هیستوپاتولوژیک توسط متخصصین گوارش، تشخیص داده شد و بیماران با تشخیص کولیت نامشخص از مطالعه خارج شدند. جهت انجام آزمایشها از همه بیماران نمونه خون محیطی گرفته شد. اخذ اطلاعات و نمونه‌گیری از بیماران با رضایت کتبی از ایشان صورت گرفت که این رضایت‌نامه توسط کمیته اخلاق پزشکی مرکز تحقیقات گوارش و کبد تحت نظر دانشگاه شهید بهشتی تأیید شده است.

علائم بالینی بیماری UC با گسترش بیماری در آخرین معاینه، شدت بیماری و نیاز به جراحی مورد بررسی قرار گرفت. بیماری وسیع، با درگیری تا قسمت پس از خم طحالی، کولیت چپ با درگیری تا خم طحالی و پروکتیت با درگیری رکتوم به تنهایی، مشخص شد. درگیری به‌صورت ماکروسکوپی و بافت‌شناسی تشخیص داده شد. بیماری شدید بر اساس معیار « Truelove & Witts» (۳۲) معین گردید و بیمارانی که به درمان طبی پاسخ نداده و نیاز به جراحی پیدا کرده بودند تحت عنوان «نیاز به جراحی» طبقه‌بندی شدند. از طبقه‌بندی وین (Vienna classification)(۳۳) شامل محل و رفتار بیماری و سن در هنگام تشخیص، برای طبقه‌بندی فنوتیپ بیماری CD استفاده شد.

به روش استاندارد، DNA بیماران مبتلا به کولیت اولسروز، کرون و افراد شاهد از گلبولهای سفید خون محیطی، با «فنل کلروفرم» (Phenol Chlorophorm) استخراج گردید. DNA استخراج‌شده با پرایمرهای اختصاصی جهت نواحی مورد نظر، به روش PCR (واکنش زنجیره‌ای پلیمراز، Polymerase Chain Reaction) تکثیر شد. انجام PCR توسط یک تکنیسین آموزش‌دیده و با دستگاه ترمال سایکلر (Eppendorf, Germany) انجام گرفت.

جفت پرایمر استفاده‌شده برای واکنش PCR پلی مورفیسم Taq I و Apa I با Tm = 64°C عبارتند از:

پرایمر forward: '5'- CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA G-3'

پرایمر Reverse: '5'- ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC A-3'-GCA

جفت پرایمر استفاده‌شده برای واکنش PCR پلی مورفیسم Bsm I با Tm = 60°C عبارتند از:

www.SID.ir

Archive of SID

پرایمر forward: '5- GGG AGA CGT AGC AAA AGG -3'
پرایمر Reverse: '5- AGA GGT CAA GGG TCA CTG -3'
جفت پرایمر استفاده شده برای واکنش PCR پلی مورفیسم Fok I با Tm = 62°C عبارتند از:
پرایمر forward: 3- CCC TGG CAC TGA CTC TGG CTC -5'
AGC TGG -5'
پرایمر Reverse: '3- ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC -5'
ATG GAA -5'

در هر تیوب PCR مواد زیر جهت انجام واکنش استفاده گردید: ۰/۷۵ µl $MgCl_2$ (50 mM)، از شرکت سیناژن، ۲/۵ µl PCR buffer (10x) از شرکت سیناژن، ۰/۵ µl dNTP mix (10mM) از شرکت سیناژن، ۰/۱ µl SmarTaq DNA polymerase (1u/mM) از شرکت سیناژن، ۰/۴ µl Forward primer (10mM) از شرکت MWG-biotech آلمان، ۰/۴ µl Reverse primer (10mM) از شرکت MWG-biotech آلمان، ۰/۵ µl از DNA استخراج‌شده، ۲۵ µl آب مقطر تا حجم. تعداد سیکلهای PCR در برنامه، ۳۵ سیکل در نظر گرفته شده بود. قطعات تکثیرشده بر روی ژل آگارز ۱۲٪ و با رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید، زیر نور UV مشاهده گردید. محصولات PCR در مرحله بعدی به روش RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) با آنزیم محدودکننده خاص طبق دستورالعمل کارخانه سازنده هضم شدند و جهت بررسی نتایج بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪ (تهیه شده به‌صورت ۲۹/۱) در بافر TBE (1X)، الکتروفورز گردیدند. ژنوتیپهای پلی‌مورفیسم‌های VDR بر اساس تعداد باندهای مشاهده‌شده بر روی ژل، پس از رنگ‌آمیزی با نیترات نقره، تشخیص داده شدند. وجود منطقه هضم آنزیمی برای پلی‌مورفیسم‌های Apa I، Taq I، Bsm I و Fok I به ترتیب با «a»، «t»، «b» و «f» و فقدان پلی‌مورفیسم به ترتیب با «A»، «T»، «B» و «F» نشان داده شده است:

برای پلی مورفیسم Apa I: قطعه PCR، ۷۴۵ جفت باز بود که پس از هضم با آنزیم Apa I (Fermentase, Germany)، قطعات به‌دست‌آمده در ژنوتیپ هموزیگوت a/a، ۵۲۸ و ۲۱۷ جفت باز، در ژنوتیپ هتروزیگوت A/a، ۷۴۵، ۵۲۸ و ۲۱۷ جفت باز و در ژنوتیپ هموزیگوت A/A، ۷۴۵ جفت باز (بدون هضم آنزیمی) بودند.

برای پلی‌مورفیسم Bsm I: قطعه PCR، ۳۵۹ جفت باز بود که پس از هضم با آنزیم Bsm I (Fermentase, Germany)، قطعات به‌دست‌آمده در ژنوتیپ هموزیگوت b/b، ۱۹۰ و ۱۶۹ جفت باز، در ژنوتیپ هتروزیگوت B/b، ۳۵۹، ۱۹۰ و ۱۶۹ جفت باز و در ژنوتیپ هموزیگوت B/B، ۳۵۹ جفت باز (بدون هضم آنزیمی) بودند.

برای پلی مورفیسم Fok I: قطعه PCR، ۲۶۷ جفت باز بود که پس از هضم با آنزیم Fok I (Fermentase, Germany)، قطعات به‌دست‌آمده در ژنوتیپ هموزیگوت f/f، ۲۰۴ و ۶۳ جفت باز، در ژنوتیپ هتروزیگوت F/f، ۲۶۷، ۲۰۴ و ۶۳ جفت باز و در ژنوتیپ هموزیگوت F/F، ۲۶۷ جفت باز (بدون هضم آنزیمی) بودند.

برای پلی‌مورفیسم Taq I: قطعه PCR، ۷۴۵ جفت باز بود که پس از هضم با آنزیم Taq I (Fermentase, Germany)، قطعات به‌دست‌آمده در ژنوتیپ هموزیگوت t/t، ۲۹۳، ۲۵۱ و ۲۰۱ جفت باز، در ژنوتیپ هتروزیگوت T/t، ۴۹۴، ۲۹۳، ۲۵۱ و ۲۰۱ جفت باز و در ژنوتیپ هموزیگوت T/T، ۴۹۴ و ۲۵۱ جفت باز بودند.

اطلاعات توسط نرم‌افزار آماری SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون کای-دو انجام شد. OR (Odds Ratio) با فاصله اطمینان ۹۵٪ اعلام گردید و $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

خصوصیات دموگرافیک ۵۰ بیمار مبتلا به بیماری کرون، ۱۰۰ بیمار مبتلا به بیماری کولیت اولسروز و ۱۵۰ شاهد سالم، به شرح زیر می‌باشند:

میانگین سنی گروه بیماران مبتلا به کولیت اولسروز ۱۱/۶ ± ۳۶/۷ (با طیف سنی ۶۴-۱۹ سال)، گروه بیماران مبتلا به کرون ۱۱/۶ ± ۳۴/۰ (با طیف سنی ۶۷-۱۳ سال) و گروه شاهد ۱۲/۱ ± ۳۵/۰ (با طیف سنی ۶۷-۱۷ سال) به دست آمد. ۶۶ نفر (۶۶٪) از بیماران مبتلا به کولیت اولسروز، زن و ۳۴ نفر (۳۴٪) مرد، ۳۳ نفر (۶۶٪) از بیماران مبتلا به کرون، زن و ۱۷ نفر (۳۴٪) مرد، ۹۹ نفر (۶۶٪) از گروه شاهد زن و ۵۱ نفر (۳۴٪) مرد بودند. در بررسی فراوانی چهار پلی‌مورفیسم ژن VDR، نتایج به‌دست‌آمده از این قرار است:

در مورد پلی‌مورفیسم Apa I، فراوانی آلل موتانت (a) در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز و در بیماران مبتلا به کرون نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱). فراوانی ژنوتیپ پلی‌مورفیک هموزیگوت a/a در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز بیشتر از گروه شاهد بود (۱۷٪ در برابر ۱۴/۷٪) ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. فراوانی این ژنوتیپ در بیماران مبتلا به کرون نیز مشابه گروه شاهد بود (۱۲٪ در برابر ۱۴/۷٪). ژنوتیپ هتروزیگوت A/a در گروه شاهد نسبت به گروه بیماران مبتلا به کولیت اولسروز و نیز بیماران مبتلا به کرون شیوع بیشتری داشت (۵۲٪ در گروه شاهد در برابر ۴۲٪ در هر دو گروه بیماران)، گرچه این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

در مورد پلی‌مورفیسم Taq I، فراوانی آلل موتانت (t) در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز و بیماران مبتلا به کرون با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۱). فراوانی ژنوتیپ پلی‌مورفیک

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: فراوانی آلل‌های ژن VDR در بیماران مبتلا به بیماری کولیت اولسروز و کرون و گروه شاهد

		کرون (n = ۵۰)	کولیت اولسروز (n = ۱۰۰)	شاهد (n = ۱۵۰)
آلل‌های Apa I	A	۶۷ ٪۶۷ ٪۵۴-۸۰	۱۲۴ ٪۶۲ ٪۵۲/۵-۷۱/۵	۱۷۸ ٪۵۹/۳ ٪۵۱/۵-۶۷/۱
	a	۳۳ ٪۳۳ ٪۲۰-۴۶	۷۶ ٪۳۸ ٪۲۸/۵-۴۷/۵	۱۲۲ ٪۴۰/۷ ٪۳۲/۹-۴۸/۵
آلل‌های Taq I	T	۷۲ ٪۷۲ ٪۵۹/۶-۸۴/۴	۱۲۶ ٪۶۳ ٪۵۳/۵-۷۲/۵	۱۹۸ ٪۶۶ ٪۵۸/۴-۷۳/۶
	t	۲۸ ٪۲۸ ٪۱۵/۶-۴۰/۴	۷۴ ٪۳۷ ٪۲۹/۵-۴۶/۵	۱۰۲ ٪۳۴ ٪۲۶/۴-۴۱/۶
آلل‌های Fok I	F	۵۱ ٪۵۱ ٪۳۷/۲-۶۴/۸	۱۲۷ ٪۶۳/۵ ٪۵۴/۱-۷۲/۹	۲۲۰ ٪۷۳/۳ ٪۶۶/۳-۸۰/۳
	f	۴۹ ٪۴۹ ٪۳۵/۲-۶۲/۸	۷۳ ٪۳۶/۵ ٪۲۷/۱-۴۵/۹	۸۰ ٪۲۶/۷ ٪۱۹/۷-۳۳/۷
آلل‌های Bsm I	B	۳۹ ٪۳۹ ٪۲۵/۵-۵۲/۵	۹۸ ٪۴۹ ٪۳۹/۲-۵۸/۸	۱۳۹ ٪۴۶/۳ ٪۸۳/۳-۵۴/۳
	b	۶۱ ٪۶۱ ٪۴۷/۵-۷۴/۵	۱۰۲ ٪۵۱ ٪۴۱/۲-۶۰/۸	۱۶۱ ٪۵۳/۷ ٪۴۵/۷-۶۱/۷

هموزیگوت t/t نیز در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز و کرون نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی این ژنوتیپ در بیماران کولیت اولسروز بیش از گروه شاهد بود (۱۶٪ در برابر ۱۲/۷٪)؛ ولی فراوانی آن در بیماران مبتلا به کرون کمتر از گروه شاهد به دست آمد (۴٪ در برابر ۱۲/۷٪). فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت T/t در هر سه گروه مورد مطالعه تقریباً یکسان بود. (۴۲٪ در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز، ۴۸٪ در بیماران مبتلا به کرون و ۴۲/۷٪ در گروه شاهد) (جدول ۲).

در مورد پلی مورفیسم Bsm I، فراوانی آلل پلی‌مورفیک b در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز و کرون تقریباً نزدیک به فراوانی این آلل در گروه شاهد بود (۵۱٪ در گروه بیماران مبتلا به کولیت اولسروز، ۶۱٪ در گروه بیماران مبتلا به کرون و ۵۳/۷٪ در گروه شاهد) (جدول ۲). شیوع ژنوتیپ پلی‌مورفیک هموزیگوت b/b در گروه بیماران مبتلا به کولیت اولسروز ۳۵٪، در بیماران کرون ۴۲٪ و در گروه شاهد ۳۳/۳٪ به دست آمد که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت

جدول ۲: فراوانی ژنوتیپهای چهار پلی‌مورفیسم ژن VDR در بیماران مبتلا به بیماری کولیت اولسروز و کرون و گروه شاهد

		کرون (n = ۵۰)	کولیت اولسروز (n = ۱۰۰)	شاهد (n = ۱۵۰)
ژنوتیپهای پلی‌مورفیسم Apa I	A/A	۲۳ ٪۴۶ ٪۳۲/۲-۵۹/۸	۴۱ ٪۴۱ ٪۳۱/۴-۵۰/۶	۵۰ ٪۳۳/۳ ٪۲۵/۸-۴۰/۸
	A/a	۲۱ ٪۴۲ ٪۲۸/۳-۵۵/۷	۴۲ ٪۴۲ ٪۳۲/۳-۵۱/۷	۷۸ ٪۵۲ ٪۴۴-۶۰
	a/a	۶ ٪۱۲ ٪۳-۲۱	۱۷ ٪۱۷ ٪۹/۶-۲۴/۴	۲۲ ٪۱۴/۷ ٪۹-۲۰/۴
ژنوتیپهای پلی‌مورفیسم Taq I	T/T	۲۴ ٪۴۸ ٪۳۴/۲-۶۱/۸	۴۲ ٪۴۲ ٪۳۲/۳-۵۱/۷	۶۷ ٪۴۴/۷ ٪۳۶/۷-۵۲/۷
	T/t	۲۴ ٪۴۸ ٪۳۴/۲-۶۱/۸	۴۲ ٪۴۲ ٪۳۲/۳-۵۱/۷	۶۴ ٪۴۲/۷ ٪۳۴/۷-۵۰/۷
	t/t	۲ ٪۴ ٪۰-۹/۴	۱۶ ٪۱۶ ٪۸/۸-۲۳/۲	۱۹ ٪۱۲/۷ ٪۷/۴-۱۸
ژنوتیپهای پلی‌مورفیسم Bsm I	B/B	۱۰ ٪۲۰ ٪۹-۳۱	۳۳ ٪۳۳ ٪۲۳/۸-۴۲/۲	۳۹ ٪۲۶ ٪۱۹-۳۳
	B/b	۱۹ ٪۳۸ ٪۲۴/۶-۵۱/۴	۳۲ ٪۳۲ ٪۲۲/۹-۴۱/۱	۶۱ ٪۴۰/۷ ٪۳۲/۹-۴۸/۵
	b/b	۲۱ ٪۴۲ ٪۲۸/۳-۵۵/۷	۳۵ ٪۳۵ ٪۲۵/۷-۴۴/۳	۵۰ ٪۳۳/۳ ٪۲۵/۸-۴۰/۸
ژنوتیپهای پلی‌مورفیسم Fok I	F/F	۱۷ ٪۳۴ ٪۲۰/۹-۴۷/۱	۴۵ ٪۴۵ ٪۳۵/۳-۵۴/۷	۸۱ ٪۵۴ ٪۴۶-۶۲
	F/f	۱۷ ٪۳۴ ٪۲۰/۹-۴۷/۱	۳۷ ٪۳۷ ٪۲۷/۵-۴۶/۵	۵۸ ٪۳۸/۷ ٪۳۰/۹-۴۶/۵
	f/f	۱۶ ٪۳۲ ٪۱۹/۱-۴۴/۹	۱۸ ٪۱۸ ٪۱۰/۵-۲۵/۵	۱۱ ٪۷/۳ ٪۳/۱-۱۱/۵

B/b نیز در هیچ‌یک از دو گروه بیمار نسبت به گروه شاهد بیشتر نبود (جدول ۲).

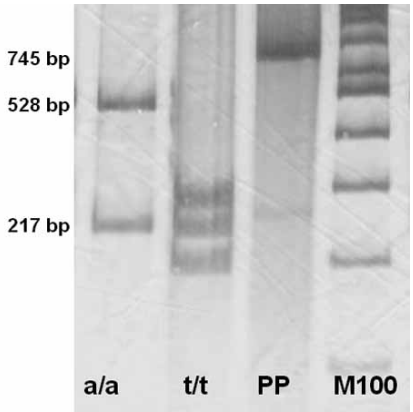
در بررسی پلی‌مورفیسم Fok I، آلل پلی‌مورفیک f در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز نسبت به گروه شاهد به شکل معنی‌داری

www.SID.ir

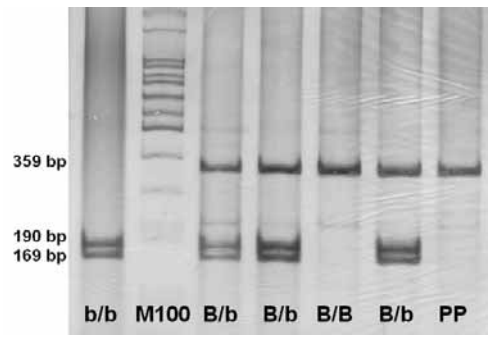
Archive of SID

بیشتر بود (۳۶/۵٪ در برابر ۲۶/۷٪، p= ۰/۰۱۹، OR=۱/۵۸۱، ۲/۳۲۳-۱/۰۷۵ =۹۵CI٪). شیوع این آلل (f) در بیماران مبتلا به کرون نیز بیش از گروه شاهد به دست آمد (۴۹٪ در برابر ۲۶/۷٪، p<۰/۰۰۱، OR=۲/۶۴۲، ۴/۲۲۰-۱/۶۵۴ =۹۵CI٪) (جدول ۱). ژنوتیپ هموزیگوت موتانت f/f در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز در مقایسه با گروه شاهد فراوانی بیشتری داشت (۱۸٪ در برابر ۷/۳٪، p = ۰/۰۱۰، OR = ۲/۷۷۴، ۶/۱۶۲-۱/۲۴۹ = ۹۵ CI٪). این ژنوتیپ (f\f) در بیماران کرون نیز نسبت به گروه شاهد به شکل معنی‌داری فراوانتر بود (۳۲٪ در برابر ۷/۳٪، p<۰/۰۰۱، OR = ۵/۹۴۷، ۱۳/۹۷۴ - ۲/۵۳۱ =۹۵CI٪). اگر با توجه به ۳ بار بررسی p value برای ژنوتیپهای این پلی‌مورفیسم، p value کوچکتر از ۰/۰۵/۳ یعنی ۰/۰۱۶۷ را هم معنی‌دار در نظر بگیریم، باز هم این تفاوت معنی‌دار خواهد شد. فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت F/f این پلی مورفیسم در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز یا کرون نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲). نمونه‌هایی از نتایج ژل الکتروفورز پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪ به پیوست ارائه می‌گردد (شکلهای ۱ تا ۴).

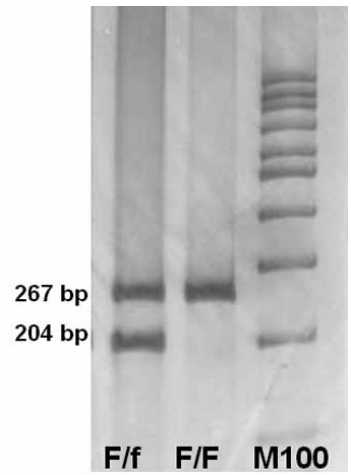
علائم بالینی بیماران مبتلا به UC و CD در جدول ۳ خلاصه شده‌اند. بررسی ژنوتیپهای پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR با علائم بالینی، (بررسی



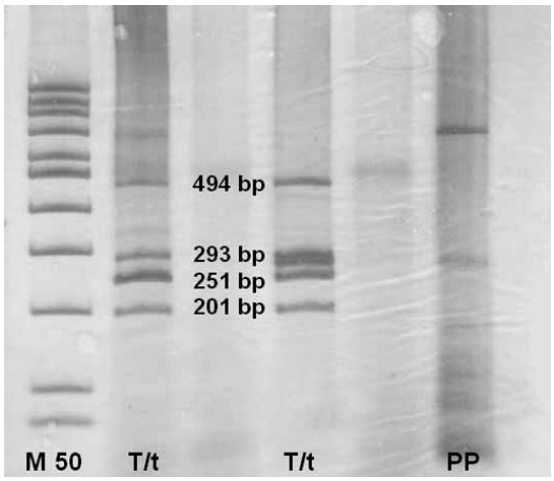
شکل ۱: الکتروفورز پلی‌مورفیسم‌های Apa I و Taq I بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪



شکل ۲: الکتروفورز پلی‌مورفیسم Bsm I بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪



شکل ۳: الکتروفورز پلی‌مورفیسم Fok I بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪



شکل ۴ : الکتروفورز پلی‌مورفیسم Taq I بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪

ژنوتیپ با فنوتیپ) هیچ‌گونه همراهی را نشان نداد و هیچ‌یک از ژنوتیپهای بررسی‌شده فراوانی قابل توجهی را در بیماران با علائم بالینی متفاوت نشان ندادند.

بحث

مطالعاتی که تاکنون در مورد رابطه بین پلی‌مورفیسم‌های مختلف ژن گیرنده ویتامین D و بیماری التهابی روده در کشورهای مختلف انجام گرفته است، چند مشخصه دارند. تعداد این مطالعات بسیار محدود می‌باشد و بیشتر آنها بر روی بیماریهای دیگری با منشأ خودایمنی، غیر از بیماری التهابی روده، مانند هپاتیت اتوایمیون (AIH) و دیابت نوع I (DM I) صورت گرفته است. از طرفی هیچ‌یک از این مطالعات به‌طور یک جا تمام پلی‌مورفیسم‌های معروف شناخته‌شده ژن گیرنده ویتامین D را در بیماریهای التهابی روده، بررسی نکرده‌اند. در ضمن اکثر این

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳: علائم بالینی بیماران مبتلا به بیماری کولیت اولسروز و کرون

گسترش بیماری در کولیت اولسروز	
بیماری گسترده	۲۵ (۲۵٪)
کولیت چپ	۴۷ (۴۷٪)
پروکتیت	۲۸ (۲۸٪)
بیماری شدید	۱۶ (۱۶٪)
نیاز به جراحی	۴ (۴٪)
محل درگیری در کرون	
ایلئوم (L1)	۱۴ (۲۸٪)
کولون (L2)	۲۴ (۴۸٪)
ایلئوکولونیک (L3)	۹ (۱۸٪)
دستگاه گوارش فوقانی (L4)	۳ (۶٪)
رفتار بیماری در کرون	
التهابی (B1)	۳۱ (۶۲٪)
با تنگی (B2)	۹ (۱۸٪)
سوراخ کننده (B3)	۱۰ (۲۰٪)
سن هنگام تشخیص در کرون (زیر ۴۰ سال)	۳۳ (۶۶٪)

مطالعات در جوامع اروپایی انجام گرفته‌اند. در مطالعه حاضر چهار پلی‌مورفیسم معروف و شناخته‌شده مربوط به ژن گیرنده ویتامین D به‌طور یک جا در بیماران کولیت اولسروز و کرون و گروه شاهد آنها مورد بررسی قرار گرفته‌اند که بحثی در مورد هر یک از این پلی‌مورفیسم‌ها به‌طور جداگانه ارائه خواهد شد.

در بین چهار پلی‌مورفیسم بررسی‌شده ژن VDR در بیماران ایرانی، فقط پلی‌مورفیسم Fok I ارتباط معنی‌داری با IBD نشان داده است. در مطالعات قبلی آلل‌های پلی‌مورفیسم Fok I در افراد سالم جمعیتهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. فراوانی آلل پلی‌مورفیک (f) از ۲۲٪ در سیاهان امریکا و ۲۸/۵٪ در هند تا ۴۱-۳۱٪ در اروپا و سفیدپوستان امریکا و ۳۹-۳۸٪ در ژاپن و تایوان (۳۴) متفاوت گزارش شده است.

فراوانی آلل f در افراد سالم جمعیت مورد بررسی در این مطالعه (۲۶/۷٪)، نزدیک به فراوانی گزارش‌شده در هند (۲۸/۵٪) می‌باشد ولی این آلل به‌طور قابل توجهی در بیماران UC (۳۶/۵٪) و CD (۴۹٪) فراوانتر است. (به ترتیب $p = ۰/۰۱۹$ و $p<۰/۰۰۱$). مکانیسمی که از طریق آن پلی‌مورفیسم Fok I باعث افزایش حساسیت به بیماری IBD می‌شود، به‌طور کامل مشخص نشده است. پلی مورفیسم Fok I از جایگزینی یک باز سیتوزین به جای تیمین (ATG به ACG) در اولین ناحیه احتمالی شروع اگزون ۲ ژن VDR به وجود می‌آید و باعث پدید آمدن یک کدون شروع زودرس و تولید پروتئین VDR با اختلاف ۳ اسید آمینه از پروتئین طبیعی می‌شود. به نظر می‌رسد این اختلاف ساختمانی می‌تواند باعث تغییر عملکرد پروتئین VDR شود.(۳۵)، از آنجایی که پروتئین VDR در بسیاری از اختلالات التهابی مانند IBD نقش دارد، تغییر در عملکرد آن می‌تواند باعث افزایش حساسیت به این بیماریها گردد.

پلی‌مورفیسم Fok I در مطالعات اروپایی و استرالیایی با بیماری IBD ارتباط نداشته است (۳۱ و ۳۶)، فقط در مطالعه‌ای بر روی ۱۵۸ بیمار UC و ۲۴۵ بیمار CD در اروپا، فراوانی ژنوتیپ f/f در بیماران UC (۱۵٪) و در بیماران CD (۱۸٪) بیش از گروه شاهد (۱۳٪) گزارش شده است ولی اختلاف به‌دست‌آمده از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. این تفاوت در فراوانی پلی‌مورفیسم‌ها می‌تواند از اختلافات ژنتیکی در جمعیتهای مختلف ناشی گردد. اگر چه همراهی پلی‌مورفیسم Fok I با بیماری IBD گزارش نشده است، این پلی‌مورفیسم با سایر بیماریها از جمله حساسیت به انسولین (۳۷)، تراکم استخوان (۳۸) و بیماری گریوز (۳۹) در اروپا و ژاپن همراهی داشته است. این نتایج، فرضیه اثر پروتئین VDR در بیماریهای چندفاکتوری را تأیید می‌کند. در مطالعه حاضر، پلی‌مورفیسم‌های Taq I و Apa I در ناحیه '۳ ژن VDR، با بیماری IBD مرتبط نبوده‌اند. در مطالعات مشابه نیز همراهی معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Apa I و IBD پیدا نشده است (۳۱)، ولی ژنوتیپ هموزیگوت پلی‌مورفیک Taq I (t/t) در بیماران اروپایی مبتلا به CD بیش از گروه کنترل بوده است (OR = ۱/۹۹، ۹۵٪ CI = ۱/۴۰-۳/۴۷، $p=۰/۰۱۷$). همچنین این ژنوتیپ در بیماران CD با علائم بالینی فیستول و فیبرواستنوز همراهی داشته است ($p = ۰/۰۴$).(۴۰)، از آنجائی که Taq I یک پلی‌مورفیسم non synonymous می‌باشد و تغییری در اسیدآمینه ایجاد نمی‌کند، ممکن است کمتر از سایر پلی‌مورفیسم‌ها موجب تغییر عملکرد پروتئین VDR شود. با توجه به نتایج متفاوت، چنین به نظر می‌رسد که پلی مورفیسمهای ژن VDR، الگوهای مختلفی را از فراوانی در جمعیتها نشان می‌دهند.

در بررسی پلی‌مورفیسم Bsm I، اختلاف معنی‌داری در فراوانی آلل b یا ژنوتیپ هموزیگوت b/b در بیماران UC و CD در مقایسه با گروه کنترل ملاحظه نشد. در مطالعه‌ای بر روی جمعیت یهودی در سال ۲۰۰۴ (۴۱) نتایج مشابهی در مورد فراوانی آلل b و ژنوتیپ b/b گزارش شده است؛ ولی در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال پلی‌مورفیسم Bsm I (B/B) در بیماران اشکنازی مبتلا به UC نسبت به گروه شاهد به شکل معنی‌داری بیشتر بوده است (OR = ۲/۲۴، $p = ۰/۰۴۵$، ۹۵٪CI=۱/۰۶-۴/۹۰) که این نتایج نیز اهمیت جمعیت مورد بررسی را تأیید می‌کند.

برخی تغییرات ژنتیکی مانند ژنوتیپهای پلی‌مورفیک ژن

www.SID.ir

Archive of SID

NOD2/CARD15 (۲) و ژنوتیپ t/t ژن VDR (۴۰) با علائم بالینی خاصی از IBD همراهی داشته‌اند. ولی در مطالعه حاضر هیچ‌یک از پلی‌مورفیسم‌های بررسی‌شده ژن VDR با علائم خاصی از بیماران IBD همراه نبوده‌اند؛ این مورد شاید به دلیل کم بودن تعداد افراد مورد بررسی و یا نشانگر واقعی ارتباط ضعیف این پلی‌مورفیسم‌ها با علائم بالینی بیماری IBD باشد. بنابراین مطالعات گسترده‌تر با تعداد نمونه‌های بیشتر می‌توانند در روشن‌تر شدن نقش VDR در پاتوژنز IBD مؤثر باشند.

نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر تمام پلی‌مورفیسم‌های شناخته‌شده و معروف مربوط به گیرنده ویتامین D را که بعضاً به‌صورت مجزا از هم در تحقیقات مختلف مورد بررسی قرار گرفته بودند، به‌طور یک جا مورد مطالعه قرار داده است و چنانچه ملاحظه شد نتایج آن در تمام موارد با تحقیقات سایرین که تعداد آنها زیاد هم نبوده است، یکسان نمی‌باشد. اختلافات موجود در فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپها و ارتباط آنها با بیماریهای التهابی در جمعیتهای مختلف تأییدی بر اهمیت جمعیت مورد مطالعه در تحقیقات ژنتیک می‌باشد و پیچیده و چندعاملی مانند IBD را در هر جمعیتی به‌طور جداگانه مطرح می‌سازد. در جمعیت بیماران ایرانی مبتلا به بیماریهای التهابی روده نیز انجام مطالعات گسترده ژنومی با حجم نمونه بالا و استفاده از تکنیکهای آزمایشگاهی پیشرفته می‌تواند در روشن شدن هرچه بیشتر پایه ژنتیکی و پاتوژنز این بیماری کمک‌کننده باشد.

References

1- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-29.
2- Colombel JF, Tamboli C, Hugot JP. Clinical genetics of inflammatory bowel diseases: genetic epidemiology, genotype/phenotype correlations and pharmacogenetics. In: Sartor RB, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease, 6th ed. *Saunders*; 2004: 263-79.
3- Ahmad T, Tamboli CP, Jewell DP, Colombel JF. Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004; 128: 1533-49.
4- Hugot JP. Genetic origin of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 Suppl 1:S11-5.
5- Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 521-536.
6- Curran ME, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, Macpherson AJ, *et al.* Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology* 1998; 115:1066-71.
7- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1717-20.
8- Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1, 25 dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704-8.
9- D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, *et al.* Inhibition of IL-12 production by 1,25 dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappa B down regulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101: 252-62.
10- Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17:2386-92.
11- Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15:2579-85.
12- Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 35:126-31.
13- Adorini L. Immunomodulatory effects of Vitamin D Receptor ligands in autoimmune Diseases. *International Immunopharmacology* 2002:1017-28.
14- Whitfield GK, Hsieh JC, Jurutka PW, Selznick SH, Haussler CA, MacDonald PN, *et al.* Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr* 1995; 125:1690-4.
15- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367:284-7.
16- Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1850-5.
17- Wood RJ, Fleet JC. The genetics of osteoporosis: vitamin D receptor polymorphisms. *Annu Rev Nutr* 1998; 18:233-58.
18- Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, *et al.* Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:166-70.
19- Hill AV. The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 593-617.
20- Gyorffy B, Vasarhelyi B, Krikovszky D, Madacsy L, Tordai A, Tulassay T, *et al.* Gender-specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:803-8.
21- Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T, Maruyama T, Suzuki R, Niino M, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3137-40.

www.SID.ir

Archive of SID

22- Zajickova K, Zofkova I, Bahbouh R, Krepelova A . Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: Fok I genotype is related to postmenopausal bone mass. *Physiol Res* 2002; 51:501-9.
23- Qin YJ, Zhang ZL, Huang QR, He JM, Hu YQ, Zhao Q, *et al*. Association of vitamin D receptor and estrogen receptor-alpha gene polymorphism with peak bone mass and bone size in Chinese women. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25:462-8.
24- Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, Morris PN, *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6:498-504.
25- Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Shinohara M, Ueda M, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Life Sci* 2003; 73:3313-21.
26- Ikuyama T, Hamasaki T, Inatomi H, Katoh T, Muratani T, Matsumoto T. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with renal cell carcinoma in Japanese. *Endocr J* 2002; 49:433-8.
27- Buyru N, Tezol A, Yosunkaya-Fenerci E, Dalay N. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast cancer. *Exp Mol Med* 2003; 35:550-5.
28- Lundin AC, Soderkvist P, Eriksson B, Bergman-Jungestrom M, Wingren S. Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. South-East Sweden Breast Cancer Group. *Cancer Res* 1999; 59:2332-4.
29- Ramos-Lopez E, Kurylowicz A, Bednarczuk T, Paunkovic J, Seidl C, Badenhoop K. Vitamin D Receptor Polymorphisms are Associated with Graves' Disease in German and Polish But not in Serbian Patients. *Thyroid* 2005; 15:1125-30.
30- San-Pedro JI, Bilbao JR, Perez de Nanclares G, Vitoria JC, Martul P, Castano L. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity* 2005; 38:439-44.
31- Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, Jewell DP. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut* 2000; 47:211-4.
32- Sutherland LR, Xiao LF, Sartor RB. Clinical trial design with an emphasis on indices to measure disease activity. In: Sartor RB, Sandborn WJ (6th ed.) Kirsner's Inflammatory Bowel Disease; 2004. Saunders, pp 453-68.
33- Monkholm P, Binder V. Clinical features and national history of Crohn's disease. In: Sartor RB, Sandborn WJ (6th ed.) Kirsner's Inflammatory Bowel Disease; 2004. Saunders, pp 289-300.
34- Bid HK, Mittal RD. Study of vitamin-D receptor (VDR) gene start codon polymorphism (Fok I) in healthy individuals from North India. *Indian J Hum Genet* 2003; 9: 51-54
35- Tajouri L, Ovcaric M, Curtain R, Johnson MP, Griffiths LR, Csurhes P, *et al.* Variation in the vitamin D receptor gene is associated with multiple sclerosis in an Australian population. *J Neurogenet* 2005; 19: 25-38.
36- Todhunter CE, Sutherland-Craggs A, Bartram SA, Donaldson PT, Daly AK, Francis RM, *et al.* Influence of IL-6, COL1A1, and VDR gene polymorphisms on bone mineral density in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54:1579-84.
37- Chiu KC, Chuang LM, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet* 2001; 2: 2.
38- Nakamura O, Ishii T, Ando Y, Amagai H, Oto M, Imafuji T, *et al*. Potential role of vitamin D receptor gene polymorphism in determining bone phenotype in young male athletes. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1973-9.
39- Ban Y, Tozaki T, Taniyama M, Tomita M, Ban Y. Lack of association between estrogen receptor beta dinucleotide repeat polymorphism and autoimmune thyroid diseases in Japanese patients. *BMC Med Genet* 2001; 2: 1.
40- Martin K, Radlmayr M, Borchers R, Heinzlmann M, Folwaczny C. Candidate genes colocalized to linkage regions in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2002; 66:121-6.
41- Dresner-Pollak R, Ackerman Z, Eliakim R, Karban A, Chowers Y, Fidder HH. The BsmI vitamin D receptor gene polymorphism is associated with ulcerative colitis in Jewish Ashkenazi patients. *Genet Test* 2004; 8:417-20.

www.SID.ir

Archive of SID

Naderi N
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Farnood A
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Habibi M
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Derakhshan F
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Motahari Z
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Agah MR
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Vali Khojeini E
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Balaii H
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Zojaji H
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Ghaffarzadeh Rad M
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Aghazadeh R
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Ebrahimi Daryani N
Tehran University of Medical Sciences

Noorinayer B
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Zali MR
Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Corresponding Author:
Alma Farnood M.D., Research Center of Gastroenterology and Liver Disease, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Taleghani Hospital, Yemen St., Chamran Highway, Tehran, Iran.
Tel: +98 21 22418871
+98 21 22417283
Fax: +98 21 22418870
E-mail: farnood@medinews.com

Association of the Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Inflammatory Bowel Disease in Iran

ABSTRACT

Background: Different genes such as vitamin D receptor (VDR) gene have some roles in IBD susceptibility. Some studies have recognized the relation of VDR gene polymorphisms with inflammatory and autoimmune disorders. Determining the frequency of these polymorphisms and their possible relation with IBD can improve understandings about genetic background of these diseases. The objective of this study was to assess the association of VDR gene polymorphisms (Apa I, Taq I, Bsm I, Fok I) with IBD in Iran.

Materials and Methods: In this case-control designed study 100 UC, 50 CD patients and 150 sex and age matched healthy controls, hospital base, were selected. These patients were referred to "Taleghani Hospital" during a one year period (2004-2005). Assessment of VDR gene polymorphisms was performed by PCR-RFLP method.

Results: Only the frequency of the Fok I polymorphism was significantly higher in UC and CD groups. The frequency of the polymorphic allele f was higher in UC and CD groups comparing with controls ($p=0.019$, OR=1.581 and $p<0.001$, OR=2.642, respectively). The f/f genotype was significantly more frequent in UC and CD patients comparing with controls ($p=0.010$, OR=2.774 and $p<0.001$, OR = 5.947, respectively). There were no significant differences between frequencies in patients and controls in other polymorphisms.

Conclusion: There is a relation between Fok I polymorphism in VDR receptor gene and IBD in Iran but no association was observed with other 3 polymorphisms. *Govaresh/* Vol. 11, No. 3, Autumn 2006; 150-157

Keywords: Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Vitamin D receptor, Polymorphism

www.SID.ir