

Research Paper**Association between Interleukin 16 Gene Polymorphisms (rs1131445, rs4072111) and Late Onset of Alzheimer's Disease in Iranian Patients**Nazanin Esmaeili Anvar¹, Niloofar Bazazzadegan¹, Mina Ohadi¹, Kourosh Kamali², *Hamid Reza Khorram Khorshid¹

1. Genetic Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

2. Department of Genetics and Biotechnology Reproduction, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, Tehran, Iran

Citation: Esmaeili Anvar N, Bazazzadegan N, Ohadi M, Kamali K, Khorram Khorshid HR. [Study of association between interleukin 16 gene polymorphisms (rs1131445, rs4072111) and late onset Alzheimer disease in Iran (Persian)]. Iranian Journal of Ageing. 2016; 11(4):64-71.

Received: 04 Oct. 2015

Accepted: 31 Jan. 2016

ABSTRACT

Objectives Alzheimer's disease is the most common kind of dementia in the old age, and its incidence increases with age. Previous studies have shown that cytokines are proteins that play an important role in inflammation, and their level changes in inflammatory diseases. Since Alzheimer's disease is an inflammatory disease, cytokines may influence the occurrence of this disease. IL16 is a cytokine whose role has been proved in many inflammatory diseases. This gene is one of the coding genes of cytokines of the inflammatory process. It may be responsible for inflammatory pathology seen around old age plaques in Alzheimer's disease. It can also associate with the pathology of Alzheimer's disease. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of 2 polymorphisms of gene IL16 (rs1131445 and rs4072111) on the risk of patients diagnosed with Alzheimer's disease in the Iranian population.

Methods & Materials In this study, the intervention group consisted of 144 individuals who were diagnosed with Alzheimer's disease by psychologists based on a clinical test (DSM-IV), and the control group included 173 healthy individuals with no psychological disorders. DNA was extracted by salting out technique. The PCR response was conducted (for replicating the mentioned pieces) for any polymorphism in optimized conditions by using designed primers. The product of PCR was first checked for the confirmation of accurate function of PCR using polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). Next, the PCR product was dissected by restriction fragment length polymorphism (RFLP) method with intended confining enzyme, and then the genotype of the samples was determined by PAGE. Individual genotypes were determined using the PCR-RFLP method. Statistical analyses were done using OpenEpi 2.3.1 and SPSS 11.5.

Results The study of allelic analysis between the control and intervention groups by considering the confidence interval (CI=90%) and significant level (0.05) for rs1131445 showed that the C allele had no significant association with Alzheimer's disease (P=0.656). The TC genotype did not show any significant difference with TT genotype (P=0.614). However, the study of allelic analysis for rs4072111 polymorphism between 2 groups showed that the relationship of T allele with the disease is significant, and this allele has a protective role in creating the disease (P=0.008). In addition, TC genotype as a protective status showed a significant association with Alzheimer's disease (P=0.007).

Conclusion The existence of polymorphism in some genes of the inflammatory pathway could make people susceptible to Alzheimer's disease. The genetic changes in DNA sequence of gene IL16 could result in changes in cytokine product or its function. The association between rs4072111 and Alzheimer's disease supports the presumptions and shows a probable role of this polymorphism in Alzheimer disease. Besides, the association between rs1131445 and Alzheimer disease cannot be proven due to the small number of samples (Power: 8.23%).

Key words:

Cardiovascular, Alzheimer, Polymorphisms, Cytokines, Interleukin 16

*** Corresponding Author:**

Hamid Reza Khorram Khorshid, MD, PhD

Address: Genetic Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Kodakyar Ave., Daneshjo Blv., Evin, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 22180138

E-mail: hrkk1@uswr.ac.ir

بررسی ارتباط پلی مورفیسم های rs4072111 و rs1131445 ژن مسیر التهابی ایتولوگین ۱۶ با بیماری آلزایمر دیررس در ایران

نازنین اسمعیلی‌اتور^۱، نیلوفر بزاززادگان^۱، مینا اوحیدی^۱، کوروش کمالی^۲، *حمیدرضا خرم‌خورشید^۱

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی، تهران، ایران.

۲- گروه ژنتیک تولیدمثل و بیوتکنولوژی، پژوهشکده بیوتکنولوژی تولیدمثل، پژوهشگاه ابن‌سینا، تهران، ایران.

حکمه

تاریخ دریافت: ۱۲ مهر ۱۳۹۴

تاریخ پذیرش: ۱۱ بهمن ۱۳۹۴

اهداف: بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقلی در سنین پیری است که بروز آن با افزایش سن بیشتر می‌شود. تحقیقات نشان داده است که سیتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که در مسیرهای التهابی نقش ایفا می‌کنند و میزان آنها در بیماری‌های التهابی تغییر می‌کند. بر مبنای این واقعیت که بیماری آلزایمر یک بیماری التهابی است، می‌توان نتیجه گرفت که سیتوکین‌ها قادرند بر بروز این بیماری تأثیرگذار باشند. IL-16، سیتوکینی است که نقش آن در پارای از بیماری‌های التهابی به اثبات رسیده است. این ژن یکی از ژن‌های کدکننده سیتوکین‌های مسیر التهابی است که می‌تواند در پاتولوژی التهابی مشاهده‌شده در اطراف پلاک‌های پیری ایجادشده در بیماری آلزایمر ایفای نقش کند و با پاتولوژی بیماری آلزایمر مرتبط باشد. براین اساس، هدف این مطالعه بررسی اثر دو پلی‌مورفیسم rs1131445 و rs4072111 از ژن IL-16 بر خطر ابتلا به بیماری آلزایمر دیررس در جمعیت ایرانی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۴۴ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر که علائم ابتلا به آلزایمر آنها توسط رولن‌پزشک و براساس معیارهای مصاحبه بالینی تأیید شده بود، به‌صورت گروه بیمار و ۱۷۳ فرد سالم به شرط نداشتن بیماری روانی به‌صورت گروه کنترل انتخاب شدند. DNA افراد به روش سالتینگ‌اوت استخراج شد و واکنش PCR برای تکثیر قطعه موردنظر با استفاده از پرایمرهای طراحی‌شده در شرایط ایتیمایز شده برای هر پلی‌مورفیسم انجام گرفت. محصول PCR در ابتدا برای تأیید عملکرد صحیح PCR با استفاده از روش الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید (PAGE) کنترل شد. سپس محصول PCR با روش RFLP به کمک آنزیم محدودکننده موردنظر، برش داده شد و به کمک الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید، ژنوتیپ نمونه‌ها تعیین و ژنوتیپ افراد براساس روش PCR-RFLP مشخص شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌های به‌دست‌آمده از نسخه ۲/۲۶۱ نرم‌افزار OpenEpi و نسخه ۱۱/۵ نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

یافته‌ها: بررسی تحلیل آلی بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم ضمن در نظر گرفتن فاصله اطمینان (۹۵٪ در صد) و سطح معناری ۰/۰۵ برای پلی‌مورفیسم rs1131445 نشان می‌دهد که رابطه آلل C با بیماری آلزایمر معنادار نبوده ($P=0/756$) و ژنوتیپ TC در مقایسه با ژنوتیپ TT، اختلاف معنادار آماری نشان نداد است ($P=0/614$). باین حال بررسی تحلیل آلی برای پلی‌مورفیسم rs4072111، بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم نشان می‌دهد که رابطه آلل T با بیماری معنادار است و این آلل در ایجاد بیماری نقش محافظتی دارد ($P=0/008$). علاوه بر این ژنوتیپ TC به‌عنوان یک حالت محافظتی، رابطه معناداری را با بیماری نشان داد ($P=0/007$).

نتیجه‌گیری: وجود پلی‌مورفیسم در برخی از ژن‌های مسیر التهابی، افراد را مستعد ابتلا به آلزایمر می‌کند. تغییرات ژنتیکی در توای DNA از ژن IL-16 منجر به تغییر محصول سیتوکین یا تغییر فعالیت آنها می‌شود. معناداری ارتباط پلی‌مورفیسم rs4072111 و بیماری آلزایمر با پیش‌فرض این مطالعه مطابق بوده است و نقش احتمالی این پلی‌مورفیسم را در بیماری آلزایمر دیررس نشان می‌دهد. با وجود این، نبود ارتباط میان پلی‌مورفیسم rs1131445 و بیماری آلزایمر دیررس با توجه به کوچکبودن حجم نمونه قابل اثبات نیست و برای اثبات آن به حجم نمونه بزرگ‌تری نیاز است.

کلیدواژه‌ها:

قلب و عروق، آلزایمر، پلی‌مورفیسم‌ها، سیتوکین‌ها، ایتولوگین ۱۶

مقدمه

«زوال عقل»^۱ در سنین پیری است و بروز آن با افزایش سن بیشتر می‌شود. در اتوپسی مغز بیمار مبتلا به آلزایمر آتروفی سرپرال^۲ (ناحیه‌ای از مغز که در فرایند پادگیری و حافظه نقش اساسی دارد)، لوب‌های تمپورال، پاریتال، فرونتال و نیز آتروفی

بیماری آلزایمر شایع‌ترین عامل زوال عقل در دوران میان‌سالی و پیری محسوب می‌شود که با نقص در فعالیت‌های شناختی، از دست‌دادن حافظه و توانایی انجام حرکات هدف‌دار و تغییرات شخصیتی همراه است. بیماری آلزایمر گسترده‌ترین نوع دمانس

1. Dementia

2. Cerebral atrophy

* نویسنده مسئول:

دکتر حمیدرضا خرم‌خورشید

نشانی: تهران، لوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکیار، دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک.

تلفن: ۰۲۸ ۲۲۱۸۰۱۲۸ (۳۱) +۹۸

پست الکترونیکی: hrkk1@uswr.ac.ir

فراپندهای التهابی گوناگون و سیتوکین‌ها نقش اساسی در پاتوژنز بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند [۹]. عوامل التهابی توسط سلول‌های ایمنی بدن برای مقابله با عوامل بیگانه و نیز در اثر برخورد با بافت‌های آسیب‌دیده تولید می‌شود. بافت‌های آسیب‌دیده و وجود مواد غیرطبیعی غیرفعال (پلاک‌های پیری) که از نشانه‌های عمده بیماری آلزایمر است، از منابع عمده تحریک‌کننده التهاب در مغز بیماران آلزایمری به‌شمار می‌آید [۱۰]. درحقیقت فراپندهای التهابی موضعی، می‌توانند موجب نوروٹوکسیتی مستقیم، دخالت با بیان و متابولیسم بتا‌آمیلوئید و دوام ترشح پروتئین‌های مرحله حاد شود که در نهایت، رشته‌های بتا‌آمیلوئید را تشکیل می‌دهد [۱۱].

IL-16 نیز یکی از ژن‌های کدکننده سیتوکین‌های مسیر التهابی محسوب می‌شود که ممکن است در پاتولوژی التهابی مشاهده‌شده در اطراف پلاک‌های پیری ایجادشده در بیماری آلزایمر ایفای نقش کند و همچنین ممکن است با پاتولوژی بیماری آلزایمر مرتبط باشد. تنوع ژنتیکی در ژن IL-16 می‌تواند موجب تغییر در سیتوکین‌ها و فعالیت آنها و در نتیجه، تفاوت حساسیت افراد در بیماری‌های مختلف شود.

ژن کدکننده IL-16 روی کروموزوم 15q25/1 قرار گرفته است [۱۲]. IL-16 به‌طور برجستهای توسط لنفوسیت‌های CD8⁺ در پاسخ به آنتیژن‌ها، میتوزها، هیستامین یا محرک سروتونین ساخته و ترشح می‌شود و به‌عنوان جاذب شیمیایی^۱ عامل رشد و بقیه عملگرها در لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها از طریق میان‌کنش CD4 عمل می‌کند [۱۳].

نقش IL-16 در بیماری‌های مختلف التهابی مشخص شده است و این موضوع محققان بسیاری را به تحقیق و بررسی روی این ژن وراثته شده است. با توجه به اینکه بیماری آلزایمر نیز جزو بیماری‌های التهابی دسته‌بندی می‌شود؛ بنابراین، می‌توان انتظار داشت که IL-16 و تغییرات این ژن باعث تفاوت افراد در ابتلا به این بیماری شود. بنابراین هدف این مطالعه بررسی ارتباط دو پلی‌مورفیسم rs1131445 و rs4072111 ژن IL-16 و بیماری آلزایمر دیررس در جمعیت ایرانی است. پلی‌مورفیسم rs1131445 در ناحیه 3'UTR^۲ و پلی‌مورفیسم rs4072111 در اگزون شماره ۹ از ایزوفرم شماره ۲ و ۳ ژن IL-16 قرار دارد.

روش مطالعه

در این پژوهش، نمونه‌های خون افراد بیمار و سالم از خانه‌های سالمندان فرزنانگان، شایستگان، مهرورزان، کهریزک و هاشمی‌نژاد کهریزک، برخی نمونه‌های کنترل از آزمایشگاه مرکز

هیپوکامپ و آمیگدال قابل مشاهده است که در نتیجه، آتروفی این نواحی نقص پیش‌رونده حافظه^۳، اختلال شناختی^۴ و تغییرات شخصیتی^۵ را در فرد مبتلا به وجود می‌آورد [۱ و ۲].

علایم این بیماری با ازدست‌دادن قدرت حفظ اطلاعات به‌ویژه حافظه موقت آغاز می‌شود [۳]. آلزایمر یک بیماری چندعاملی^۶ است؛ یعنی هم عوامل ژنتیکی و هم محیطی در توزیع جمعیتی آن نقش دارنده ولی باید توجه داشت نقش توارث در ایجاد بیماری بیشتر است [۴]. به‌طور کلی، بیماری آلزایمر از نظر بالینی به دو نوع زودرس^۷ یا ارثی و دیررس^۸ یا تک‌گیر تقسیم می‌شود. نوع زودرس تنها ۳ درصد از جمعیت آلزایمر را تشکیل می‌دهند و سن بروز بیماری پایین‌تر از ۶۵ سال است. نوع دیررس ۹۷ درصد از بیماران آلزایمری را تشکیل می‌دهند و سن بروز بیماری بالای ۶۵ سال و تک‌گیر است [۵] و این مطالعه روی این نوع از بیماری تمرکز دارد.

با توجه به بهبود وضعیت زندگی و افزایش طول عمر، در دهه‌های اخیر بیماری‌های سالمندان به‌مراتب شایع‌تر شده است و نیاز به مطالعه و بررسی دقیق‌تری دارند که بیماری آلزایمر از جمله آنهاست. براساس آخرین آمار وبگاه رسمی انجمن آلزایمر جهان، شیوع این بیماری در سال ۲۰۱۳، ۴۴/۴ میلیون نفر در جهان گزارش شده است [۶]؛ بنابراین، این بیماری یکی از مهم‌ترین عوامل از کارافتادگی و نگران‌کننده سلامتی در سطح جهان به‌حساب می‌آید. در ایران نیز هزاران نفر از این بیماری رنج می‌برند و تعداد مبتلایان با نرخ بالایی روبه‌افزایش است و در جهان تعداد افراد مبتلا به دمانس هر ۲۰ سال دوبرابر می‌شود و در سال ۲۰۴۰ به ۸۱ میلیون نفر می‌رسد [۷].

با توجه به مطالعات قبلی و نبود هرگونه مطالعه در مورد این پلی‌مورفیسم‌ها در ارتباط با بیماری آلزایمر و با توجه به اینکه مسیر التهابی در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش اساسی دارد و ژن IL-16 نقش مهمی در این روند ایفا می‌کند؛ بنابراین، نیاز به انجام مطالعاتی نظیر این تحقیق، ضروری احساس می‌شود. نظر به اینکه «آلزایمر اسپورادیک» با شروع دیررس (بالای ۶۵ سال) نوع بسیار شایع این بیماری است و تقریباً ۹۵-۹۰ درصد موارد ابتلا را دربرمی‌گیرد، تشخیص پلی‌مورفیسم‌ها و دیگر عوامل ژنتیکی ایجادکننده آن از اهمیت بسزایی برخوردار است [۸]. از این‌رو، با توجه به نبود مطالعه درباره این ژن و آلزایمر اسپورادیک، انجام مطالعاتی در مورد پلی‌مورفیسم‌های این ژن، می‌تواند به‌منظور پیشگیری و تشخیص بیماری مورد استفاده قرار گیرد.

3. Progressive memory deficit

4. Cognitive impairment

5. Personality changes

6. Multi factorial

7. Early-onset

8. Late-onset

9. Cytokines

10. Chemo attractant

مورد استفاده برای هر پلی مورفیسم و همچنین طول قطعات حاصل از RFLP در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. برای بررسی اثر ژنوتیپ‌ها و آلل‌های حاصل از پلی مورفیسم‌های مذکور ژن IL-16 با بیماری آلزایمر، نرم‌افزار SPSS و آزمون غیرپارامتری گای-۲ به کار گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه برای هر دو پلی مورفیسم، ۱۴۴ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر به‌عنوان گروه بیمار و ۱۷۳ فرد عادی به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شده است. در جدول شماره ۲، ارتباط هر دو پلی مورفیسم با بیماری آلزایمر دیررس به نمایش درآمده است. همان‌طور که مشخص است بررسی تحلیل اللی بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم برای پلی مورفیسم rs1131445 نشان می‌دهد که رابطه ال C با بیماری معنادار نبوده است ($P=0/656$)، علاوه بر این، ژنوتیپ TC در مقایسه با ژنوتیپ TT اختلاف معنادار آماری نشان نداده است ($P=0/614$)، اما بررسی تحلیل اللی برای پلی مورفیسم rs4072111 بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم نشان می‌دهد که رابطه ال T با بیماری معنادار است و این الل در ایجاد بیماری نقش محافظتی^{۱۶} دارد ($P=0/008$)، همچنین ژنوتیپ TC به‌عنوان یک حالت محافظتی، رابطه معناداری با بیماری نشان داد ($P=0/007$).

اثر متقابل ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها از نظر جنسیت نیز برای هر دو پلی مورفیسم بررسی شد. جدول شماره ۳ توزیع آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها را در زنان بیمار و سالم برای rs1131445 نشان می‌دهد. براساس این جدول، ال C و ژنوتیپ TC با بیماری آلزایمر اختلاف معنادار آماری ندارند. جدول توزیع آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها برای این پلی مورفیسم در بین مردان بیمار و سالم تفاوت معناداری نشان نمی‌دهد. بنابراین، بین پلی مورفیسم مورد مطالعه با بیماری

رمانیسم ایران و بسیاری از نمونه‌های بیماران از انجمن آلزایمر ایران، جمع‌آوری و ۱۷۳ فرد سالم و ۱۴۴ بیمار بررسی شدند. میانگین سن بیماران $78/39 \pm 7/87$ و میانگین سن افراد سالم $77/07 \pm 6/97$ بود که از نظر آماری اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($P < 0/05$)، علاوه بر این، حداقل سن در افراد بیمار و سالم، ۶۵ سال بود. دیگر مشخصات افراد بیمار و سالم در پژوهش حاضر از جمله جنسیت، قومیت، تحصیلات و شغل همسان‌سازی شدند؛ به این معنی که مقدار P در آزمون مربع خفی-۲، در هیچ‌یک از سطوح معنادار نبود.

تشخیص بیماری در بیماران توسط گروهی از روان‌پزشکان با راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی^{۱۱}، سن بالای ۶۵ سال و امضای فرم رضایتنامه توسط بیمار یا سرپرست وی به‌عنوان معیار ورود به مطالعه^{۱۲} محسوب می‌شد و همچنین افراد گروه شاهد به شرط نبود بیماری روانی انتخاب شدند. پس از نمونه‌گیری خون افراد سالم و بیمار، DNA آنها به روش سالتینگ‌اوت^{۱۳} استخراج گردید. واکنش چندزنجیره‌ای (PCR)^{۱۴} به‌منظور تکثیر قطعه موردنظر با استفاده از پرایمرهای طراحی شده (به کمک برنامه‌های بیوانفورماتیکی) در شرایط ایتیمایز برای هر پلی مورفیسم انجام شد. در ابتدا، محصول واکنش چندزنجیره‌ای برای تأیید عملکرد صحیح واکنش چندزنجیره‌ای با استفاده از روش الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید (PAGE) کنترل شد. سپس محصول واکنش چندزنجیره‌ای با روش محدودیت طول قطعات پلی مورفیسم (RFLP)^{۱۵} و به کمک آنزیم محدودکننده موردنظر برش داده شد و به کمک الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید ژنوتیپ نمونه‌ها تعیین گردید. توالی پرایمرها و آنزیم

11. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)
12. Inclusion Criteria
13. Salting out
14. Poly Chain Reaction
15. Restriction Fragment Length Polymorphism

16. Protective

جدول ۱. توالی پرایمرها، طول قطعات حاصل از PCR، آنزیم مناسب جهت برش برای هر پلی مورفیسم و قطعات قابل مشاهده بعد از RFLP برای پلی مورفیسم‌های rs4072111 و rs1131445

پلی مورفیسم	تغییر نوکلئوتید	توالی پرایمر	اندازه قطعات حاصل از PCR (bp)	آنزیم محدودکننده (دمای انکوباسیون)	اندازه قطعات حاصل RFLP
rs1131445	(T/C)	پرایمر روبه‌جلو 5'- ACTCATACATCTGGCCGTTG-3' پرایمر معکوس 5'- CTGATGGAGTATGGTGGAGG-3'	۳۳۱	BsaAI (۳۰ °C)	T=۳۳۱ C=۱۵۰+۷۱
rs4072111	(C/T)	پرایمر روبه‌جلو 5'- CACTGTGATCCCGGTCCAGTC-3' پرایمر معکوس 5'- TTCAGGTACAAACCCAGCCAGC-3'	۱۶۴	BsmAI (۳۷ °C)	C=۱۶۴ T=۱۴۰+۲۴

سند

جدول ۲. بررسی توزیع الل‌ها و ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و سالم برای پلی‌مورفیسم‌های rs4072111 و rs1131445

پلی‌مورفیسم	متغیر	تعداد افراد بیمار N (٪)	تعداد افراد کنترل N (٪)	P-value	OR (CI=۹۵٪)
rs1131445	ژنوتیپ				
	TT	۸۲(۵۶/۹)	۹۳(۵۲/۶)		
	TC	۵۴(۳۷/۵)	۶۹(۴۰/۱)	۰/۶۱۴	۰/۱۸۸(۰/۱۵۶-۱/۴)
	CC	۸(۵/۶)	۱۱(۶/۳)	۰/۶۹۳	۰/۱۸۲(۰/۲۳۲-۲/۱)
	الل				
	T	۲۱۸(۷۵/۶)	۲۵۵(۷۳/۶)		
C	۷۰(۲۲/۴)	۹۱(۲۶/۴)	۰/۱۵۶۵	۰/۹(۰/۶-۱/۴)	
rs4072111	ژنوتیپ				
	CC	۱۱۹(۸۲/۷)	۱۲۰(۶۷/۵)		
	TC	۲۵(۱۷/۴)	۵۲(۳۰)	۰/۰۰۷	۰/۲۴۸(۰/۲۸-۰/۱۸۳)
	TT	۰(۰)	۱(۰/۵)	1 Fisher exact test P-value	Unidentified
	الل				
	C	۲۶۳(۹۱/۴)	۲۹۲(۸۴/۴)		
T	۲۵(۸/۶)	۵۴(۱۵/۶)	۰/۰۰۸	۰/۵۱(۰/۳۱-۰/۸۵)	

سالمند

IL-16 و بیماری آلزایمر انجام نشده است، اما با توجه به اینکه ارتباط این ژن با بیماری دمانس مغزی-حرفی از قبل مشخص شده است و از طرفی براساس شباهت سازوکار ایجاد این بیماری با بیماری آلزایمر و التهابی بودن هر دو بیماری و از طرف دیگر، با توجه به اهمیت پروتیین محصول این ژن به عنوان یکی از سیتوکین‌های مهم سیستم ایمنی - که نقش مهمی در ایجاد بیماری آلزایمر دارند - می‌توان احتمال داد که این ژن در ایجاد بیماری آلزایمر مؤثر است. احتمالاً وجود پلی‌مورفیسم در این ژن با تغییر در بیان سیتوکین‌ها خطر ابتلا به آلزایمر را در حاملین این پلی‌مورفیسم‌ها متفاوت می‌کند.

تاکنون چند مطالعه به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های این ژن و بیماری‌های التهابی و خودایمنی پرداخته است. برای مثال، در سال ۲۰۰۹ تعدادی از محققان روی ۱۳۸ بیمار مبتلا به SLE^{۱۸} و ۱۹۹ فرد عادی مطالعه کردند و به این نتیجه رسیدند که افراد حامل الل T برای پلی‌مورفیسم rs4072111 در مقایسه با حاملین الل C، با احتمال بیشتری به این بیماری دچار می‌شوند [۱۵]. براساس مطالعه هنگ و همکاران (۲۰۱۲)، رابطه بین پلی‌مورفیسم rs1131445 و بیماری شریان کرونری ثابت شد. IL-16 در مسیر التهابی این بیماری درگیر است و پلی‌مورفیسم‌های

آلزایمر دیررس در مردان بیمار و سالم، تفاوت معناداری دیده نشد. بررسی جدول توزیع الل‌ها و ژنوتیپ‌ها در زنان بیمار و سالم برای rs4072111 نشان می‌دهد که رابطه الل T با بیماری معنادار بوده است (P=۰/۰۳۱) و همچنین ژنوتیپ TC اختلاف معنادار آماری (P=۰/۰۳۶) را در مقایسه با ژنوتیپ CC نشان داد. در این حالت الل C در بیماران فراوانی بیشتری دارد. با این حال تفاوت معناداری در توزیع الل‌ها و ژنوتیپ‌ها برای rs4072111 در بین مردان بیمار و سالم ملاحظه نگردید.

بحث

وجود پلی‌مورفیسم در برخی از ژن‌های مسیر التهابی، افراد را مستعد ابتلا به آلزایمر می‌کند. تغییرات ژنتیکی در توالی DNA از ژن IL-16 منجر به تغییر محصول سیتوکین یا تغییر فعالیت آنها می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که سطح IL-16 در بیماران CVD^{۱۹} و آلزایمر افزایش می‌یابد و این نشان می‌دهد که سیستم ایمنی نقش مهمی را در ناهنجاری‌های نورودژنراتیو ایفا می‌کند [۱۴].

تاکنون هیچ مطالعه‌ای درباره بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن

18. Systemic Lupus Erythematosus

17. Cerebral Vascular Dementia

جدول ۳. بررسی همسانی توزیع آل‌ها و ژنوتیپ‌ها به‌طور جداگانه برای مردان و زنان بیمار و سالم برای پلی‌مورفیسم‌های rs4072111 و rs1131445

پلی‌مورفیسم	مرد		زن		OR (۹۵٪ CI), P-value
	بیمار	کنترل	بیمار	کنترل	
rs1131445	ژنوتیپ N (%)				
	TT	۳۱(۶۱/۲)	۲۶(۵۵/۲)	۳۸(۵۳/۵)	۵۳(۵۳)
	TC	۲۴(۴۵/۸)	۲۷(۴۱/۵)	۲۸(۳۹/۴)	۳۹(۳۹)
CC	۲(۳)	۲(۳/۱)	۵(۷/۱)	۸(۸)	OR (۹۵٪ CI), P-value
آل N (%)					
T	۱۰۶(۳۹/۱)	۹۹(۷۶/۱)	۱۰۴(۳۲/۲)	۱۲۵(۷۲/۵)	گروه مرجع
C	۲۸(۲۰/۹)	۳۱(۲۲/۹)	۲۸(۲۶/۸)	۵۵(۳۷/۵)	۰/۸۷۹
ژنوتیپ N (%)					
CC	۵۳(۲۹/۱)	۳۷(۲۲/۳)	۶۰(۸۳/۵)	۷۰(۷۰)	گروه مرجع
TC	۱۳(۲۰/۹)	۱۸(۲۷/۷)	۱۱(۱۵/۵)	۲۹(۳۹)	۰/۲۳۶
TT	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۱)	Unidentified
آل N (%)					
C	۱۲۰(۸۷/۶)	۹۴(۸۶/۲)	۱۳۱(۹۲/۳)	۱۶۹(۸۳/۵)	گروه مرجع
T	۱۳(۱۰/۴)	۱۸(۱۳/۸)	۱۱(۷/۷)	۳۱(۱۵/۵)	۰/۲۶

سند

مختلف آن، احتمال ابتلا به این بیماری را تغییر می‌دهند [۱۶]. در این مطالعه دو پلی‌مورفیسم این ژن انتخاب و بررسی شده بنابراین، هدف اصلی این پژوهش پاسخ به این سؤال بود که آیا در جامعه آلزایمری و جامعه افراد کنترل سالم در کشور ایران بین فراوانی پلی‌مورفیسم‌های rs4072111 و rs1131445 از ژن IL-16 به‌گونه‌ای که بتوان آن را به‌عنوان یک عامل خطر ابتلا به بیماری آلزایمر در جمعیت کشور محسوب کرد، تفاوت معناداری وجود دارد؟

در آینده، با افزایش اطلاعات حاصل از این گونه مطالعات و با در اختیار داشتن اطلاعات مربوط به ژن‌ها و پلی‌مورفیسم‌های درگیر با بیماری آلزایمر می‌توان افراد مستعد به بیماری را شناسایی و برای پیشگیری از ابتلا به بیماری اقدام کرد. در مطالعه حاضر که از نوع کنترل موردی^{۱۱} انجام گرفت، برای بررسی اثر ژنوتیپ‌ها و آل‌های حاصل از پلی‌مورفیسم‌های مذکور ژن IL-16 با بیماری آلزایمر، نرم‌افزار SPSS و آزمون ناپارامتری خی-۲ مورد استفاده قرار گرفت. در بررسی حاضر حجم نمونه برای هر دو پلی‌مورفیسم ۱۴۴ فرد بیمار و ۱۷۳ فرد سالم (به‌عنوان نمونه کنترل) تعیین شد. مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو

نتیجه‌گیری نهایی

برای مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و سالم ضمن در نظر گرفتن فاصله اطمینان (CI=۹۵٪) و سطح معناداری ۰/۰۵ در ارتباط با rs4072111 نشان می‌دهد که بین افراد سالم و بیمار، اختلاف معناداری در حالت هتروزایگوت TG وجود دارد (P=۰/۰۰۷). همچنین مقایسه آل T بین افراد سالم و بیمار، اختلاف معنادار آماری را نشان داد که در نتیجه نشان‌دهنده این است که آل T برای آلزایمر عاملی محافظت‌کننده محسوب می‌شود (P=۰/۰۰۸).

گروه بیمار و سالم ضمن در نظر گرفتن فاصله اطمینان (CI=۹۵٪) و سطح معناداری ۰/۰۵ در ارتباط با پلی‌مورفیسم rs1131445 نشان می‌دهد که بین افراد سالم و بیمار، اختلاف معنادار آماری وجود ندارد که با توجه به حجم کم نمونه‌ها (Power=۸۳٪) برای اثبات این عدم ارتباط به جامعه آماری بزرگ‌تری نیاز است.

در این مطالعه دو پلی‌مورفیسم این ژن انتخاب و بررسی شده بنابراین، هدف اصلی این پژوهش پاسخ به این سؤال بود که آیا در جامعه آلزایمری و جامعه افراد کنترل سالم در کشور ایران بین فراوانی پلی‌مورفیسم‌های rs4072111 و rs1131445 از ژن IL-16 به‌گونه‌ای که بتوان آن را به‌عنوان یک عامل خطر ابتلا به بیماری آلزایمر در جمعیت کشور محسوب کرد، تفاوت معناداری وجود دارد؟

در آینده، با افزایش اطلاعات حاصل از این گونه مطالعات و با در اختیار داشتن اطلاعات مربوط به ژن‌ها و پلی‌مورفیسم‌های درگیر با بیماری آلزایمر می‌توان افراد مستعد به بیماری را شناسایی و برای پیشگیری از ابتلا به بیماری اقدام کرد. در مطالعه حاضر که از نوع کنترل موردی^{۱۱} انجام گرفت، برای بررسی اثر ژنوتیپ‌ها و آل‌های حاصل از پلی‌مورفیسم‌های مذکور ژن IL-16 با بیماری آلزایمر، نرم‌افزار SPSS و آزمون ناپارامتری خی-۲ مورد استفاده قرار گرفت. در بررسی حاضر حجم نمونه برای هر دو پلی‌مورفیسم ۱۴۴ فرد بیمار و ۱۷۳ فرد سالم (به‌عنوان نمونه کنترل) تعیین شد. مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو

References

- [1] Kaida KI, Take da K, Nagata N, Kamakura K. Alzheimer's disease with asymmetric parietal lobe atrophy: A case report. *Journal of the Neurological Sciences*. 1998; 160(1):96-9.
- [2] Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2007; 184(1):69-91.
- [3] Szymanski P, Markowicz M, Janik A, Ciesielski M, Mikiciuk-Olasik E. Neuroimaging diagnosis in neurodegenerative diseases. *Nuclear Medicine Review*. 2010; 13(1):23-31.
- [4] Araria-Goumudi L, Lambert JC, Cotel D, Amouyel P, Chartier-Harlin MC. No association of the HLA-A2 allele with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2002; 335(2):75-8.
- [5] St George-Hyslop PH, Petit A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. *Comptes Rendus Biologies*. 2005; 328(2):119-30.
- [6] Dementia statistics [Internet]. 2014 [Cited 08 Nov. 2014]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/statistics>.
- [7] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*. 2006; 366(9503):2112-7.
- [8] Bertram L, Tanzi RE. Alzheimer's disease: One disorder, too many genes? *Human Molecular Genetics*. 2004; 13(1):135-41.
- [9] Greig NH, Mattson MP, Perry T, Chan SL, Giordano T, Sambamurti K, et al. New Therapeutic Strategies and Drug Candidates for Neurodegenerative Diseases: p53 and TNF- α Inhibitors, and GLP-1 Receptor Agonists. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1035(1):290-315.
- [10] Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2000; 21(3):383-421.
- [11] Terreni L, Fogliarino S, Quadri P, Ruggieri RM, Piccoli F, Tetamanti M, et al. Tumor necrosis factor α polymorphism C-850T is not associated with Alzheimer's disease and vascular dementia in an Italian population. *Neuroscience Letters*. 2003; 344(2):135-7.
- [12] Gao LB, Liang WB, Xue H, Rao L, Pan XM, Lv ML, et al. Genetic polymorphism of interleukin-16 and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Clinica Chimica Acta*. 2009; 409(1):132-5.
- [13] Zhang Y, Center DM, David MH, Cruikshank WW, Yuan J, Andrews DW, Kornfeld H. Processing and activation of pro-interleukin-16 by caspase-3. *Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273(2):1144-9.
- [14] Di Rosa M, Dell'Ombra N, Zambito AM, Malaguamera M, Nicoletti F, Malaguamera L. Chitotriosidase and inflammatory mediator levels in Alzheimer's disease and cerebrovascular dementia. *European Journal of Neuroscience*. 2006; 23(10):2648-56.
- [15] Xue H, Gao L, Wu Y, Fang W, Wang L, Li C, et al. The IL-16 gene polymorphisms and the risk of the systemic lupus erythematosus. *Clinica Chimica Acta*. 2009; 403(1):223-5.
- [16] Huang H, Zeng Z, Zhang L, Liu R, Li X, Qiang O, et al. The association of interleukin-16 gene polymorphisms with susceptibility of coronary artery disease. *Clinical biochemistry*. 2013; 46(3):241-4.

دهرس، تأییدی بر پیش‌فرض این پژوهش محسوب می‌شود و برای بررسی تغییر در بیان ساختار و عملکرد پروتیین اینترلوکین ۱۶ نیازمند مطالعات بیشتر عملکردی است، اما در این مطالعه rs1131445 رابطه ممتداری را با بیماری آلزایمر نشان نداد که البته برای اثبات این عدم ارتباط به تعداد نمونه بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب قدردانی و تشکر خود را از همکاری کلیه بیماران در روند پژوهش ابراز می‌دارند.