مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۲، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۳
صفحه: ۱۶۱۱-۱۶۰۴

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 22, No.6, Jan-Feb 2015
Pages: 1604-1611

بررسی شیوع فراوانی پلی‌مورفیسم rs3761549 ژن foxp 3 در بیماری مولتیپل اسکلروزیس

ریحانه رهنما[۱]، رضا منصوری[۲]، حمیده ولی زاده[۳]، ابوالقاسم رحیم دل[۴]، گیلدا اسلامی*[۵]

چکیده:

مقدمه: مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری دمیلینه کننده سیستم اعصاب مرکزی است. عدم تنظیم پاسخ‌های التهابی به عنوان عاملی کلیدی در بیماری‌زایی مولتیپل اسکلروزیس مطرح است. فاکتور نسخه‌برداری Foxp3 در سلول‌های T تنظیمی بیان می‌شود و به عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی سلول‌های خودواکنشگر مطرح است. هدف این مطالعه بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 ژن Foxp3 با بیماری مولتیپل اسکلروزیس است.

روش بررسی: در این مطالعه که به صورت مورد- شاهدی انجام شد، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 از ژن Foxp3 در ۱۱۵ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و ۱۱۵ کنترل سالم با روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. هضم آنزیمی قطعه مورد نظر توسط آنزیم محدودالاثر AluI انجام شد.

نتایج: در این مطالعه فراوانی آلل A در افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس۱۵/۶٪ و در افراد کنترل سالم ۹۸/۳٪ بود(p=۰/۳۳). آلل G در ۹۹/۱٪ بیماران و ۱۱/۳٪ افراد کنترل شناسایی شد (p=۰/۵۶). ژنوتیپ GG از rs 3761549 در افراد بیمار ۸۴/۳٪ و در گروه کنترل ۸۸/۷٪ (p=۰/۳۳) بود. ژنوتیپ AA در افراد مبتلا ۰/۹٪ و در افراد سالم ۱/۷٪ بود(p =۰/۵) و ژنوتیپ AG از این پلی‌مورفیسم در افراد بیمار۸۴/۳٪ و در افراد کنترل سالم ۸۸/۷٪ بود. (p =۰/۲۷). شیوع هیچ یک از آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت(p<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد با توجه به نسبت شانس (OR=۰/۶۷۸ CI=۱/۴۷۷-۰/۰۳۱۹) پلی‌مورفیسم مذکور با استعداد ابتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس ارتباط ندارد.

واژه‌های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، ژن Foxp3، پلی‌مورفیسم

۱- دانشجوی دکترای ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار گروه ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
۳- کارشناس ارشد ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
۴- استادیار گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
۵- استادیار گروه انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۳۰۹۱۴۲۹، پست الکترونیکی: eslami_g2000@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۹/۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۲

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-30]

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS: Multiple Sclerosis) یک بیماری التهابی سیستم اعصاب مرکزی (CNS: Central Nervous System) است که منجر به تخریب گسترده غلاف میلین پوشاننده آکسون‌ها و ایجاد پلاک‌های متعدد در مغز و نخاع می‌شود(۱). به طور معمول شیوع بیماری در سنین جوانی بوده و ابتلا در زنان دو برابر مردان است(۲). مولتیپل اسکلروزیس به عنوان یک بیماری پیچیده در نظر گرفته می‌شود و عوامل متعددی در استعداد ابتلا و بیماری‌زایی آن دخیل بوده و بیماری پراکنش یکسانی در دنیا ندارد(۳). بر اساس آمار انجمن ام اس ایران حدود چهل هزار نفر در این کشور به بیماری مولتیپل اسکلروزیس مبتلا می‌باشند(۴).

شواهد بسیاری وجود دارد که نشان می‌دهد مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری خودایمن است و مانند اکثر بیماری‌های مزمن خودایمن علت اولیه آن مشخص نیست. نظریه‌های حاضر عوامل محیطی و ژنتیکی و نیز اختلال در تنظیم ایمنی را در بیماری‌زایی مولتیپل اسکلروزیس مؤثر می‌دانند(۵،۶). از بین رفتن تحمل ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی سیستم اعصاب مرکزی در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند یک واقعه کلیدی در ایجاد مولتیپل اسکلروزیس است. از دست رفتن تحمل باعث ایجاد شدن سلول‌های T خودواکنشگر می‌شود که به سلول‌های خودی حمله می‌کنند و منجر به آسیب بافتی و دمیلینه شدن آکسون‌ها می‌شوند(۷). سلول‌هایی که قادرند این عملکرد سلول‌های T خودواکنشگر را مهار کنند به سلول‌های Treg (T تنظیم کننده) مشهورند. این سلولها به دو گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند: سلول‌های T تنظیم‌کننده طبیعی (nTreg) و سلول‌های T تنظیم‌کننده القا شده(iTreg). سلول‌های Treg اصلی، سلول‌های T تنظیم‌کننده طبیعی هستند که در تیموس تکامل می‌یابند و مشخصه برجسته آنها بیان CD25 و فاکتور نسخه‌برداری Foxp3 است(۸). Foxp3 یک فاکتور نسخه‌برداری است که به عنوان مهارکننده نسخه‌برداری ژن چندین سایتوکاین و فاکتور NF-kB عمل می‌کند(۹،۱۰). موتاسیون در ژن Foxp3 در انسان و موش ایجاد بیماری‌های خودایمن می‌کند و کاهش بیان mRNA و پروتئین آن در سلول‌های $TCD4^{+}CD25^{+}$ بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس گزارش شده است(۱۱). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بیان Foxp3 با ویژگی‌های تنظیم کنندگی Treg ارتباط دارد(۱۲).

از آنجا که اطلاعات کمی در خصوص پلی‌مورفیسم‌های ژن Foxp3 در مبتلایان به مولتیپل اسکلروزیس وجود دارد و با توجه به کاهش سطح بیان این پروتئین در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس، مطالعه به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs 3761549 از ژن Foxp3 که در دیگر بیماری‌های خودایمن با امکان ابتلا به بیماری ارتباط داشته، با بیماری مولتیپل اسکلروزیس پرداخته شد(۱۳). این پلی‌مورفیسم در ناحیه پروموتور ژنFoxp3 قرار دارد که امکان دارد بر بیان این ژن تأثیر بگذارد. در این گزارش فراوانی پلی‌مورفیسم فوق به عنوان یک عامل احتمالی اثرگذار تنظیم سیستم ایمنی مورد سنجش قرار گرفته است. امید است که با این نوع مطالعات دیدگاه نوینی در سبب شناسی بیماری مولتیپل اسکلروزیس پایه‌ریزی شود.

روش بررسی

نمونه‌ها در فاصله زمانی سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹ از افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس مراجعه کننده به کلینیک مغز و اعصاب بیمارستان شهید صدوقی شهر یزد جمع‌آوری شد. تشخیص بیماری توسط پزشک متخصص و بر اساس راهنمای تشخیص و روش مک‌دونالد (MC Donald) صورت گرفت. روش مک‌دونالد معیاری برای تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروزیس است که توسط انجمن ملی مولتیپل اسکلروزیس در آمریکا ارائه شد، این روش بر مبنای تعداد حملات و آسیب‌های بالینی در MRI گرفته شده از بیمار می‌باشد. نمونه‌های کنترل از افراد داوطلب سالمی انتخاب شد که خود یا بستگان نزدیک آنها فاقد هرگونه بیماری خودایمن بودند. میانگین سنی بیماران و افراد کنترل ۱۰± ۳۱ سال بود. تعداد ۱۱۵ نفر در گروه بیمار و ۱۱۵ نفر در گروه کنترل انتخاب شدند. گروه کنترل و بیمار از نظر سن و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-30]

جنس کاملاً یکسان سازی شدند. قبل از شروع ارزیابی موضوع تحقیق برای بیماران و افراد کنترل توضیح داده شد و در صورت موافقت و پس از کسب رضایت کتبی افراد از آنها نمونه‌گیری به عمل آمد. از هر فرد ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد و از ۳۰۰ میکرولیتر EDTA ۲٪ در PH=۸ به عنوان ماده ضدانعقاد برای هر نمونه استفاده شد. این طرح به تصویب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه شهید صدوقی یزد رسید.

DNA ژنومیک ۱۵۰ عدد از نمونه‌ها به وسیله کیت تخلیص DNA (Bioneer-کره) و بر اساس دستورالعمل پیشنهادی کیت استخراج شد. استخراج DNA ۸۰ عدد از نمونه‌ها نیز به روش Salting out و بر طبق پروتکل مربوطه صورت گرفت. بررسی کمی و کیفی DNA نمونه‌ها به ترتیب با روش‌های اسپکتروفتومتری و الکتروفورز بر روی ژل آگارز انجام شد.

با مراجعه به Gen Bank اطلاعات مربوط به پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی، توالی در بردارنده پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs3761549 یافت شده و پس از تعیین محل استقرار آن در ژن، پرایمرهای مورد نظر با استفاده از نرم افزار PRIMER 3 طراحی شد.

آزمون PCR با استفاده از جفت پرایمرهای اختصاصی و در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر محتوی ۰/۷۵ میکرولیتر $MgCl_2$، ۲/۵ میکرولیتر بافر PCR، ۰/۵ میکرولیتر d NTP، ۱۷/۵ میکرولیتر آب مقطر، ۲/۵ میکرولیتر پرایمر رفت و برگشت، ۰/۲ میکرولیتر آنزیم Taq DNA polymerase و ۱ میکرولیتر DNA الگو در پروفایل حرارتی مناسب صورت گرفت (جدول۱).

پس از تأیید اندازه محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد حاوی ۰/۵ میلی‌گرم اتیدیوم بروماید، برای باقیمانده محصول آزمایش RFLP انجام شد. آنزیم محدودالاثر مناسب به وسیله نرم‌افزارهای موجود در سایت EBI انتخاب شد. برای انجام این واکنش ۱ میکرولیتر از آنزیم محدودالاثر AluI را در ۴ میکرولیتر بافر مخصوص آنزیم با ۱۵ میکرولیتر آب مقطر و ۱۰ میکرولیتر محصول PCR مخلوط کرده و به مدت ۱ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

جدول ۱: توالی پرایمرها و دماهای مورد استفاده

نام پرایمر	توالی	PCR			Cycle	PCR Product (bp)
F	5'-GACTCAGCAAAGCATAGATACATTC-3'	Denaturatio	Annealing	Extension		
R	3'-GGACATCACCTACCACATCCA-5'	۹۴ °c	۶۲ °c	۷۲ °c	۳۰	۴۱۶
		۴۵ ثانیه	۴۵ ثانیه	۴۵ ثانیه		

قطعات حاصل از تکثیر در صورت وجود آلل A در محل پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی بریده شده و سه قطعه به طول‌های ۱۴۴، ۷۲ و ۲۰۱ جفت باز ایجاد می‌گردید و در صورت وجود آلل G چون آنزیم دارای یک جایگاه برش بود، دو قطعه ۱۴۴ و ۲۷۲ جفت بازی ایجاد می‌شد. همچنین در صورت هتروزیگوت بودن چهار قطعه ۷۲، ۱۴۴، ۲۰۱ و ۲۷۲ جفت باز در الکتروفورز قابل تشخیص بود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری مانند مجذور کای و آزمون دقیق فیشر و نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ برای تعیین فراوانی آللی، فراوانی ژنوتیپی، ارتباط بین ژنوتیپ‌های این پلی‌مورفیسم و متغیرهای مطالعه شده صورت گرفت. انحراف از تعادل هارد - واینبرگ با استفاده از تست X^2 تأیید گردید و برای کنترل تأثیر متغیرهایی نظیر سن، جنسیت، OR در ۹۵٪ اطمینان محاسبه گردید و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه از روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 از ژن Foxp3 استفاده شد. تعداد ۱۱۵ نمونه کنترل و ۱۱۵ نمونه بیمار با این روش تعیین ژنوتیپ شدند. از آنجا که ابتلای زنان به بیماری

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-30]

مولتیپل اسکلروزیس تقریباً دو برابر مردان بود در این مطالعه در کنار عوامل ژنتیکی، نقش جنس نیز در ابتلای به بیماری مورد بررسی قرار گرفت. تعداد زنان و مردان در گروه مورد و شاهد یکسان (به ترتیب ۸۱ و ۳۴ نفر) بود. مشابه بودن این دو متغیر در دو گروه مورد و شاهد، نقش عوامل مخدوش کننده را به حداقل رساند. پس از تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم‌ها، برای تمامی نمونه‌ها، تجزیه و تحلیل‌های لازم برای تعیین فراوانی آللی و ژنوتیپی انجام شد. نتایج حاصل در جدول ۲ آمده است.

فراوانی آلل مرتبط با بیماری و ژنوتیپ هموزیگوت مربوط در گروه بیمار و سالم مقایسه شدند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل وجود نداشت.

در این مطالعه نتایج حاصل از فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 در دو جنس زن و مرد نیز به تفکیک بررسی شد که در این مورد نیز هیچ اختلاف معنی‌داری در دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. نتایج حاصل به صورت خلاصه در جدول ۳ آمده است.

جدول۲: فراوانی آللی و ژنوتیپی فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 در افراد مورد و شاهد

تعداد نمونه		ژنوتیپ GG تعداد (درصد)	ژنوتیپ AG تعداد (درصد)	ژنوتیپAA تعداد (درصد)	آلل A تعداد (درصد)	آلل G تعداد (درصد)
Rs 3761549	مورد	۹۷ (۸۴/۳)	۱۷ (۱۴/۸)	۱ (۰/۹)	۱۸ (۱۵/۶)	۱۱۴ (۹۹/۱)
	شاهد	۱۰۲ (۸۸/۷)	۱۱ (۹/۶)	۲ (۱/۷)	۱۱۳ (۹۸/۳)	۱۳ (۱۱/۳)
P-Value		۰/۳۳	۰/۲۷	۰/۵	۰/۵۶	۰/۳۳

جدول۳: فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 در افراد مورد و شاهد بر حسب جنس

تعداد نمونه		ژنوتیپ GG تعداد (درصد)	ژنوتیپ AG تعداد (درصد)	ژنوتیپAA تعداد (درصد)	آلل A تعداد (درصد)	آلل G تعداد (درصد)
Rs 3761549	زن: ۱۶۲	۱۳۹ (۸۵/۸)	۲۱ (۱۳)	۲ (۱/۲)	۲۳ (۱۴/۲)	۱۶۰ (۹۸/۸)
	مرد: ۶۸	۶۰ (۸۸/۲)	۷ (۱۰/۳)	۱ (۱/۵)	۸ (۱۱/۸)	۶۷ (۹۸/۵)
P-Value		۰/۶۲	۰/۵۷	۰/۸۸	۰/۳۹	۰/۶۵

بحث و نتیجه‌گیری

Foxp3 یک فاکتور نسخه‌برداری است که تمایز سلول‌های T تنظیمی را تحت کنترل دارد و به مقدار زیادی در سلول‌های nTreg و aTreg انسان و موش بیان می‌شود(۱۷-۱۴). سرکوب فعال سلول‌های Th1 خودواکنش‌گر که سلول‌های اصلی در ایمونوپاتولوژی مولتیپل اسکلروزیس به شمار می‌آیند، به وسیله لنفوسیت‌های T تنظیمی نقش مهمی در کنترل بیماری دارد(۱۸). مطالعاتی که توسط Gavin و همکاران و Nomura و همکارش در موش‌های Knock in انجام شد، مشخص کرد که Foxp3 برای عملکرد سلول‌های T تنظیمی مانند القای آنرژی و مهار تولید IL-2 در تیموس ضروری است(۱۹،۲۰). Foxp3 بیان برخی از ژن‌ها از جمله CTLA-4، CD25، GITR را در سلول‌های Treg افزایش می‌دهد. این ژن‌ها در عملکرد سلول‌های T تنظیمی نقش ضروری دارند(۱۶-۱۴). از این رو ژن Foxp3 می‌تواند یکی از کاندیداهای بررسی ارتباط با بیماری‌های خودایمن مانند مولتیپل اسکلروزیس باشد. لوکوس این ژن در Xp 11.23 می‌باشد که با بسیاری بیماری‌های خودایمن مانند دیابت نوع ۱، پسوریازیس و کرون در ارتباط است و به لوکوس خودایمنی معروف است(۲۵-۲۱). این موضوع

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-30]

نیز می‌تواند دلیلی دیگر برای احتمال ارتباط ژن Foxp3 با بیماری مولتیپل اسکلروزیس می‌باشد. اخیراً Huan و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی سطح بیان پروتئین Foxp3 در خون محیطی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس پرداختند، آنها مشاهده کردند که سطح Foxp3 mRNA در این بیماران نسبت به افراد سالم کاهش دارد و نتیجه‌گیری کردند که کاهش عملکرد تنظیمی سلول‌های Treg با کاهش بیان این پروتئین مرتبط است(۲۶). در مطالعه مشابهی که Venken و همکاران انجام دادند، کاهش بیان Foxp3 در مایع مغزی - نخاعی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس نسبت به افراد سالم مشاهده شد(۲۷). این مطالعات اهمیت Foxp3 را در پاتوژنز مولتیپل اسکلروزیس نشان دادند و مؤید این مطلب هستند که کاهش بیان آن در سلول‌های T تنظیمی در پاتوژنز این بیماری دخیل است. پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 A>G در جایگاه پروموتور ژن Foxp3 در لوکوس Xp 11.23 قرار گرفته است و به این دلیل می‌تواند در بیان این ژن تأثیر داشته باشد. در این پلی‌مورفیسم آلل G، آلل طبیعی و آلل A، آلل موتانت می‌باشد(۱۳،۲۸). نتایج حاصل از مطالعه حاضر، نشان دهنده تفاوت معنی‌داری در فراوانی آلل A، rs 3761549 در گروه بیماران (۱۵/۷٪) در مقایسه با فراوانی آن در گروه کنترل (۱۱/۳٪) نبود (p= ۰/۳۳). فراوانی آلل G، rs 3761549 نیز در گروه افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (۹۹/۱٪) و افراد سالم (۹۸/۳٪) تفاوت معنی‌داری را در دو گروه نشان نداد (p=۰/۵). همچنین مقایسه جمعیت بیمار مورد مطالعه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری در پراکنش سه ژنوتیپ GG، AG و AA حاصل از این پلی‌مورفیسم‌ها نشان نداد (P-Value به ترتیب ۰/۳۳، ۰/۳۷ و ۰/۵). فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های مذکور در گروه بیماران به تفکیک جنس نیز با گروه کنترل مقایسه شد و در هیچ یک از گروه‌های زن و مرد بیمار با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در مطالعه‌ای به بررسی اثر این پلی‌مورفیسم در ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوزیس سیستمیک پرداخت، بین این پلی‌مورفیسم و ابتلای بیماری لوپوس ارتباط معنی‌دار یافت شد. Bassuny و همکاران نیز بین مارکرهای میکروستلایتی اینترون صفر ژن Foxp3 و بیماری دیابت نوع یک در جمعیت ژاپنی ارتباط پیدا کردند(۲۹). متعاقباً مطالعه‌ای جامع و دقیق بر روی پنج پلی‌مورفیسم ناحیه پروموتور ژنFoxp3 در مبتلایان به دیابت نوع یک انجام شد که نتایج مطالعه قبلی را نقض کرد(۳۰). در مطالعه Inoue و همکاران تفاوت معنی‌داری بین افراد مبتلا و افراد کنترل سالم برای پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 G/A یافت نشد(۳۱). این تناقض در نتایج می‌تواند به دلیل متفاوت بودن جمعیت مورد مطالعه و تعداد نمونه‌ها باشد. بر اساس مطالعه حاضر، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 G/A و بیماری مولتیپل‌اسکلروزیس یافت نشد ولی این موضوع دلیل بر بی‌اهمیت بودن Foxp3 نیست. این یافته می‌تواند به این معنی باشد که پلی‌مورفیسم مذکور در پاتوژنز بیماری مولتیپل اسکلروزیس نقش ندارد. همچنین ژن Foxp3 دارای توالی‌های نسبتاً حفاظت شده است که می‌تواند دلیل کم بودن تفاوت پلی‌مورفیسم‌های آن در جمعیت‌های مختلف باشد. اگرچه مطالعه حاضر نقش پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 3761549 G/A ژن Foxp3 را به عنوان یک عامل خطر مشخص نکرد اما برای مطالعه دقیق‌تر، بیشتر بودن تعداد نمونه‌ها جهت افزایش توان مطالعه و بررسی زیر گروه‌ها و آنالیزهای جزیی‌تر مانند آنالیز هاپلوتیپی و بررسی ارتباط با هاپلوتیپ‌های HLA می‌توانند کمک کننده باشد. همچنین مطالعات بیشتری در جهت تعیین مکانیسم این ارتباط و تعیین پلی‌مورفیسم‌های عملکردی مولکول Foxp3 در پاتوژنز بیماری مولتیپل اسکلروزیس و دیگر بیماری‌های خودایمن لازم است.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-30]

References:

1- Buc M. ***Role of regulatory T cells in pathogenesis and biological therapy of multiple sclerosis.*** Mediators of Inflammation 2013; 2013: 963748.

2- Harbo HF, Gold R, Tintore M. ***Sex and gender issues in multiple sclerosis.*** Therap Adv Neurol Disorders 2013; 6(4): 237-48.

3- Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Garcia-Merino A, de Sa J, de Pedro-Cuesta J. ***Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring.*** BMC Neurology 2013; 13: 58.

4- Abedini M HSR. ***Epidemiology of multiple sclerosis in Mazandaran.*** Mazandaran Univ Med Sci 2007; 18(66): 82-7. [Persian]

5- Nylander A, Hafler DA. ***Multiple sclerosis.*** J Clin Invest 2012; 122(4): 1180-8.

6- Chen SJ, Wang YL, Fan HC, Lo WT, Wang CC, Sytwu HK. ***Current status of the immunomodulation and immunomediated therapeutic strategies for multiple sclerosis.*** Clin Develop Immunol 2012; 2012: 970789.

7- Racke MK. ***Immunopathogenesis of multiple sclerosis*** .Annals Indian Acad Neurol 2009; 12(4): 215-20.

8- Peterson RA. ***Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression.*** Toxicol Pathol 2012; 40(2): 186-204.

9- Zozulya AL, Wiendl H. ***The role of regulatory T cells in multiple sclerosis.*** Nat Clin Pract Neurol 2008; 4(7): 384-98.

10- Oda JM, Hirata BK, Guembarovski RL, Watanabe MA. ***Genetic polymorphism in FOXP3 gene: imbalance in regulatory T-cell role and development of human diseases.*** J Genetics 2013; 92(1): 163-71.

11- Gonsette RE. ***Self-tolerance in multiple sclerosis.*** Acta Neurol Belgica 2012; 112(2): 133-40.

12- Schmitt EG, Williams CB. ***Generation and function of induced regulatory T cells.*** Front Immunol 2013;4:152.

13- Lin YC, Lee JH, Wu AS, Tsai CY, Yu HH, Wang LC, et al. ***Association of single-nucleotide polymorphisms in FOXP3 gene with systemic lupus erythematosus susceptibility: a case-control study.*** Lupus 2011; 20(2): 137-43.

14- Ziegler SF. ***FOXP3: of mice and men.*** Annu Rev Immunol 2006; 24: 209-26.

15- Gavin MA, Torgerson TR, Houston E, DeRoos P, Ho WY, Stray-Pedersen A, et al. ***Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development.*** Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(17): 6659-64.

16- Campbell DJ, Ziegler SF. ***FOXP3 modifies the phenotypic and functional properties of regulatory T cells.*** Nat Rev Immunol 2007; 7(4): 305-10.

17- Allan SE, Passerini L, Bacchetta R, Crellin N, Dai M, Orban PC, et al. ***The role of 2 FOXP3 isoforms in the generation of human CD4+ Tregs.*** J Clin Invest 2005; 115(11): 3276-84.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-30]

18- Gershon RK. ***A disquisition on suppressor T cells.*** Transplant Rev 1975; 26: 170-85.

19- Gavin MA, Rasmussen JP, Fontenot JD, Vasta V, Manganiello VC, Beavo JA, et al. ***Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation.*** Nature 2007 15; 445(7129): 771-5.

20- Nomura T, Sakaguchi S. ***Foxp3 and Aire in thymus-generated Treg cells: a link in self-tolerance.*** Nat Immunol 2007; 8(4): 333-4.

21- Cucca F, Goy JV, Kawaguchi Y, Esposito L, Merriman ME, Wilson AJ, et al. ***A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients.*** Nat Genet 1998; 19(3): 301-2.

22- Ebers GC, Kukay K, Bulman DE, Sadovnick AD, Rice G, Anderson C, et al. ***A full genome search in multiple sclerosis.*** Nat Genet 1996; 13(4): 472-6.

23- Imrie H, Vaidya B, Perros P, Kelly WF, Toft AD, Young ET, et al. ***Evidence for a Graves' disease susceptibility locus at chromosome Xp11 in a United Kingdom population.*** J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(2): 626-30.

24- Taylor JC, Gough SC, Hunt PJ, Brix TH, Chatterjee K, Connell JM, et al. ***A genome-wide screen in 1119 relative pairs with autoimmune thyroid disease.*** J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(2): 646-53.

25- Cornelis F, Faure S, Martinez M, Prud'homme JF, Fritz P, Dib C, et al. ***New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study.*** Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(18): 10746-50.

26- Huan J, Culbertson N, Spencer L, Bartholomew R, Burrows GG, Chou YK, et al. ***Decreased FOXP3 levels in multiple sclerosis patients.*** J Neurosci Res 2005; 81(1): 45-52.

27- Venken K, Hellings N, Thewissen M, Somers V, Hensen K, Rummens JL, et al. ***Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level.*** Immunology 2008; 123(1): 79-89.

28- Hill JA, Feuerer M, Tash K, Haxhinasto S, Perez J, Melamed R, et al. ***Foxp3 transcription-factor-dependent and -independent regulation of the regulatory T cell transcriptional signature.*** Immunity 2007; 27(5): 786-800.

29- Bassuny WM, Ihara K, Sasaki Y, Kuromaru R, Kohno H, Matsuura N, et al. ***A functional polymorphism in the promoter/enhancer region of the FOXP3/Scurfin gene associated with type 1 diabetes.*** Immunogenetics 2003; 55(3): 149-56.

30- Zavattari P, Deidda E, Pitzalis M, Zoa B, Moi L, Lampis R, et al. ***No association between variation of the FOXP3 gene and common type 1 diabetes in the Sardinian population.*** Diabetes 2004; 53(7): 1911-4.

31- Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tomizawa R, Akamizu T, Tatsumi K, et al. ***Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases.*** Clin Exp Immunol 2010; 162(3): 402-6.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-30]

Investigating Prevalence of FOXP3 Gene Polymorphism in Multiple Sclerosis

Rahnama R(MSc)[1], Mansouri R(PhD)[2], Valizadeh H(MSc)[3], Rahimdel A(MD)[4], Eslami G(PhD)[5]

[1]*Department of Immunology, Esfahan University of Medical Science, Esfahan, Iran*
[2,3]*Department of Immunology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*
[4]*Department of Neurology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*
[5]*Department of Parasitology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*

Received: 24 Nov 2013 ***Accepted:*** 24 Jul 2014

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of central nervous system. Lack of regulation in inflammatory responses is considered to be a key element in the auto reactive immune response in MS. The FOXP3 transcription factor is predominantly expressed by the Treg cell lineage and appears to act as a master regulator of effector T cell activation. Therefore, this study aimed to investigate the possible association between single nucleotide polymorphisms (SNP) in the FOXP3 gene and predisposition to MS.

Methods: This case-control study consisted of 115 MS patients and 115 healthy controls, which were genotyped for the SNP rs 3761549. RFLP analysis was performed using AluI restriction enzyme.

Results: The frequency of A allele was 15.6% in patients and 98.3% in normal controls (p=0.33). Moreover, allele G was identified as 98.1% in MS cases and 11.3 in controls. The rs 3761549(GG) was found in 84.3% of MS patients and in 88.7% of controls (p=0.33), rs 3761549 (AA) was found in 0.9% of MS cases and in 1.7% of controls (p=0.5), rs 3761549 (AG) was observed in 84.4% of MS cases and in 88.7% of controls (p=0.27). No significant difference was observed between patients and controls in regard with alleles and genotypes.

Conclusion: The results of the present study suggest that the mentioned functional polymorphism is not likely to cause susceptibility to MS.(OR= 0.678 95% CI= 1.477-0.0319)

Keywords: FOXp3; Multiple sclerosis; Polymorphism

This paper should be cited as:
Rahnama R, Mansouri R, Valizadeh H, Rahimdel A, Eslami G. ***Investigating prevalence of FOXP3 gene polymorphism in multiple sclerosis***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 22(6): 1604-11.

Corresponding author: Tel: +98 9133091429, Email: eslami_g2000@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-30]