مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۳، شماره ۱۰، دی ۱۳۹۴
صفحه: ۹۳۱-۹۲۳

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 23, No.10, Jan 2016
Pages:923-931

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs1800624 در ژن RAGE با بیماری مولتیپل اسکلروز در اصفهان

علی جزائری[۱]، امین کریمی‌مقدم[۲]، صادق ولیان بروجنی*[۳]

چکیده

مقدمه: بیماری مولتیپل اسکلروز یک بیماری حاد سیستم عصبی مرکزی است که با تخریب غلاف میلین سلول‌های عصبی همراه است. تصور می‌شود که این بیماری یک بیماری چندعاملی است؛ بدین معنی که عوامل محیطی و ژنتیکی متعددی می‌توانند بر روی بروز و پیشرفت آن تاثیرگذار باشند. در این مطالعه هدف بررسی ارتباط چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی rs1800624 واقع در ناحیه پروموتری ژن RAGE با بیماری مولتیپل اسکلروز در جمعیت اصفهان می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه کنترل مورد، برای تعیین ژنوتیپ از تکنیک Tetra-primer ARMS PCR و پرایمرهای اختصاصی جدید، جهت تعیین فراوانی اللی و ژنوتیپی نشانگر rs1800624 استفاده شد. در این مطالعه تعداد ۳۰۰ نفر شامل ۱۵۰ فرد بیمار و ۱۵۰ فرد سالم بررسی شدند. وجود یا عدم وجود ارتباط بین ژنوتیپ‌ها با بروز بیماری مولتیپل‌اسکلروز با نرم افزار SPSS و وجود تعادل هاردی-واینبرگ با نرم‌افزار GENPOP بررسی شد.

نتایج: نتایج به دست آمده نشان دادند که درصد فراوانی ژنوتیپ‌های TT، TA و AA به ترتیب در افراد سالم ۴۲/۷، ۴۶/۶ و ۱۰/۷ و در افراد بیمار ۴۴، ۴۲ و ۱۴ می‌باشد و جمعیت مورد مطالعه برای نشانگر rs1800624 در تعادل می‌باشد. تحلیل آماری نتایج به دست آمده، نشان‌دهنده عدم ارتباط rs1800624 با بیماری مولتیپل اسکلروز در جمعیت اصفهان می‌باشد($p>۰/۵$).

نتیجه‌گیری: تحلیل آماری نتایج به دست آمده، نشان‌دهنده عدم ارتباط مارکر چند شکلی تک نوکلئوتیدی rs1800624 با بیماری مولتیپل اسکلروز در جمعیت اصفهان می‌باشد($p>۰/۵$).

واژه‌های کلیدی: مولتیپل اسکلروز، ژن RAGE، چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی

۱،۲- دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
۳- استاد ژنتیک دانشگاه اصفهان، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۳۲۴۵۶ ، پست الکترونیکی: svallian@sci.ui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۵/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۸/۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروز(MS: Multiple Sclerosis) یک بیماری حاد التهابی است که با دمیلینه شدن سلول‌های سیستم عصبی مرکزی همراه است و به نظر می‌رسد که هم عوامل ژنتیکی و هم محیطی در بروز این بیماری تاثیر گذار باشند(۱).

بیماری MS را می‌توان از نظر ژنتیکی یک بیماری هتروژن در نظر گرفت که در آن، بیش از یک ژن می‌توانند در ابتلا به بیماری و پیشرفت آن نقش داشته باشند(۱). تشخیص MS نیز بر اساس نتایج آزمون‌های پاراکلینیکی مانند تصویربرداری MRI از مغز و آزمایش مایع مغزی- نخاعی (CSF: Cerebrospinal fluid) صورت می‌گیرد. MS معمولاً در بزرگسالانی که بین ۴۵-۲۰ سال سن دارند خود را نشان می‌دهد؛ ولی گاهی ممکن است در دوران کودکی و اواخر میان‌سالی نیز بروز یابد(۲).

افراد مبتلا اغلب دارای اختلالات حسی هستند که از شایع‌ترین علائم این بیماری می‌توان به احساس بی‌حسی و سوزش، احساس گُرگرفتگی، حس سوزن سوزن شدن، دوبینی، آتاکسی، سرگیجه، نقص در عملکرد مثانه و همچنین افسردگی اشاره کرد(۲،۳). مطالعات ژنتیکی اخیر در رابطه با بیماری MS بر روی شناسایی ژن‌هایی که به احتمال زیاد با این بیماری در ارتباط هستند متمرکز شده‌اند. در بین ژن‌های مظنون، به نظر می‌رسد که ژن‌های ناحیه آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی (HLA: Human Leukocyte Antigen) که بر روی کروموزوم ۶ قرار گرفته‌اند، بیشترین ارتباط را با بیماری MS دارند(۱).

ژن(AGER: Advanced Glycation End Products Specific Receptor) عضوی از ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها و از گیرنده‌های سطح سلول است(۴). این ژن با نام (RAGE: Receptor for Advanced Glycation End Products) نیز شناخته می‌شود(۵). محصول این ژن که گیرنده RAGE نامیده می‌شود، توانایی اتصال به چندین لیگاند را دارد. از جمله لیگاندهایی که به این گیرنده متصل می‌شوند می‌توان ترکیبات(AGE: Advanced Glycation End Products) پروتئین‌های(HMGB1: High Mobility Group Box 1)، پپتیدهای آمیلوئید بتا و فیبرهای β-sheet را نام برد(۶). RAGE در تنظیم چندین فرآیند سلولی مانند آپوپتوزیس، التهاب، تکثیر سلولی و اتوفاژی که دارای اهمیت زیادی می‌باشند، نقش دارد(۷).

ژن RAGE بر روی کروموزم 6p21.3 قرار گرفته و جزئی از کمپلکس سازگاری بافتی اصلی کلاس III (MHCIII) است(۸). پروتئین بالغ RAGE شامل ۴۰۴ اسیدآمینه است و دارای ۳ دومین می‌باشد: یک دومین خارج سلولی، یک دومین درون غشایی آبگریز و در نهایت یک دومین سیتوزولی کوچک. دومین خارج سلولی از ۳ دومین شبه ایمونوگلوبولین تشکیل شده است که خارجی‌ترین دومین آن، دومین V-type نامیده می‌شود و در اتصال به لیگاند نقش دارد و دو دومین دیگر C-type دُمین نام دارند(۷،۸). RAGE به وسیله انواعی از سلول‌ها شامل سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضلانی صاف، فاگوسیت‌های تک هسته‌ای، آستروسیت‌ها، نورون‌ها و اولیگودندروسیت‌ها بیان می‌شود(۴).

دمیلینه شدن سلول‌های سیستم عصبی یکی از نتایج معمول استرس‌های اکسیداتیو می‌باشد و احتمالاً پاسخ اولیگودندروسیت‌ها به این استرس‌ها به واسطه گیرنده RAGE صورت می‌گیرد(۹). مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی بافت نخاع بیماران مبتلا به MS نشان داده است که بیان RAGE در نورون‌ها و سلول‌های التهابی افزایش یافته است(۱۰).

تخمین زده می‌شود که فراوانی تغییرات تک نوکلئوتیدی(SNP: Single Nucleotide Polymorphism) در ژنوم انسان ۱ عدد در هر ۳۰۰-۲۵۰ نوکلئوتید است و مسئول ۹۰٪ تنوعات در ژنوم هستند. تغییرات SNP به دلیل داشتن فراوانی زیاد و پایداری، نشانگرهای DNA مناسبی برای مطالعات ژنتیک جمعیت و نقشه یابی ژن‌های مظنون در بیمارهای پیچیده هستند(۱۱). تا کنون حداقل ۳۰ پلی‌مورفیسم در ژن RAGE شناسایی شده است(۱۲). یکی از پلی‌مورفیسم‌هایی که در این ژن مورد توجه قرار گرفته،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]

پلی‌مورفیسم 374T/A با کد rs1800624 است که در ناحیه پروموتری این ژن واقع شده است. بر اساس برخی از مطالعات انجام گرفته در رابطه با پلی‌مورفیسم rs1800624، مشخص شده که این پلی‌مورفیسم احتمالاً بر روی بیان این ژن تاثیرگذار بوده و باعث افزایش بیان آن می‌شود و با توجه به این که ژن RAGE افزیش بیانی را در نورون‌ها و سلول‌های التهابی افراد مبتلا به MS نشان داده است، این پلی‌مورفیسم مورد توجه محققین برای مطالعه ارتباط آن با بیماری MS قرار گرفته است(۸،۱۰).

در این مطالعه با توجه به شیوع بیماری MS در اصفهان، فراوانی ژنوتیپ‌های این پلی‌مورفیسم در بیماران مبتلا به MS و افراد کنترل جهت مشخص نمودن ارتباط آن با بیماری MS، مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

نمونه خون و تعیین ژنوتیپ

تعیین حداقل حجم نمونه برای این مطالعه کنترل مورد با استفاده از فرمول ۱ انجام گرفت. در این فرمول با توجه به این که جایگزینی تعدادی از متغیرها نیازمند استفاده از اطلاعات به دست آمده از مطالعات مشابه در جمعیتی دیگر بود، به همین دلیل از مقالات Tiszlavicz و Charan به عنوان مرجع استفاده گردید(۴،۱۳). با استفاده از این فرمول و نیز اطلاعات مقاله مورد نظر، حداقل افراد مورد نیاز برای این مطالعه با توان ۸۰ درصد به گونه‌ای که آنالیزهای آماری انجام گرفته قابل اطمینان باشند، ۱۰۵ فرد برای هر کدام از گروه‌های بیمار و کنترل به دست آمد. در این مطالعه تعداد ۳۰۰ نفر(۱۵۰ فرد بیمار و ۱۵۰ فرد شاهد) برای انجام آزمایش انتخاب گردیدند.

فرمول ۱:

$$n = \frac{r+1}{1}\frac{p*(1-p*)(Z_\beta + Z_{\frac{\alpha}{2}})^2}{(p_1-p_2)^2}$$

r: نسبت افراد بیمار به کنترل مورد نظر برای مطالعه

p*: جمع نسبت افراد بیمار و سالم دارای آلل مورد نظر، تقسیم بر ۲

Zβ: برای توان آزمون ۸۰ درصد برابر ۰/۸۴ و برای توان آزمون ۹۰ درصد برابر ۱/۲۸ در نظر گرفته می‌شود.

$Z_{\frac{\alpha}{2}}$: برای خطای ۰/۰۵ برابر ۱/۹۶ در نظر گرفته می‌شود.

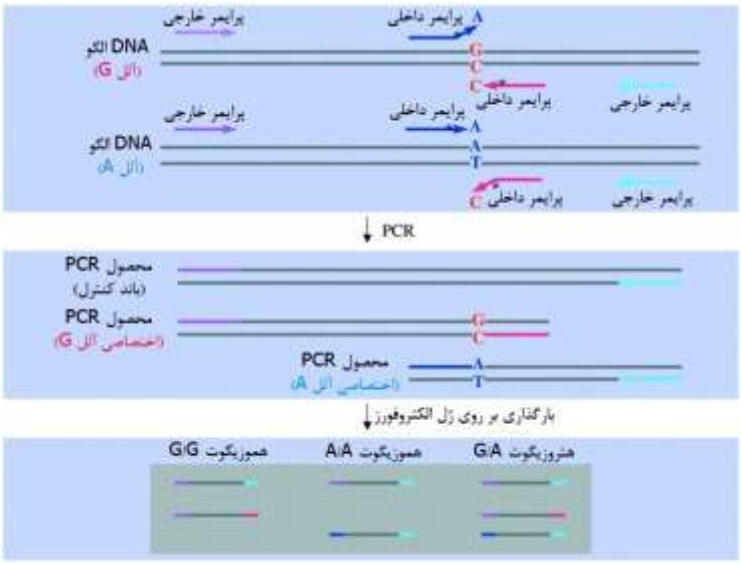
$p_1 - p_2$: اختلاف نسبت افراد کنترل و بیمار دارای آلل مورد نظر بر اساس مطالعات انجام گرفته قبلی.

از آنجایی که MS یک بیماری چند عاملی می‌باشد و عوامل محیطی نیز در بروز آن تاثیرگذار می‌باشند؛ به همین دلیل به منظور به حداقل رساندن نقش عوامل محیطی و افزایش شباهت بین جمعیت کنترل و بیمار، همه افراد مورد مطالعه از جمعیت استان اصفهان انتخاب گردیدند. پس از کسب رضایت از این افراد و گرفتن نمونه خون از آن‌ها، DNA نمونه‌های خون با استفاده از روش رسوب نمکی میلر استخراج گردید و برای مراحل بعدی در فریزر نگهداری شد(۱۴).

این مطالعه توسط کمیته اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه اصفهان تایید شده است.

بررسی بیوانفورماتیکی ناحیه ژنی RAGE از طریق پایگاه‌های داده‌ای نظیر NCBI، Hapmap و Ensembl صورت گرفت. پس از بررسی انواع SNP ژن RAGE در این پایگاه‌های داده و نیز مطالعات قبلی انجام گرفته، در نهایت نشانگر rs1800624 برای این مطالعه انتخاب گردید. برای انجام این پژوهش از روش Tetra primer ARMS-PCR استفاده شد. این تکنیک روشی ساده، مقرون به صرفه و با کارایی بالا جهت تعیین ژنوتیپ تغییرات تک نوکلئوتیدی در ژنوم می‌باشد. در این تکنیک از دو جفت پرایمر شامل یک جفت پرایمر داخلی و یک جفت پرایمر خارجی برای تکثیر اختصاصی آلل طبیعی و جهش یافته مربوط به SNP مورد نظر در یک واکنش PCR استفاده می‌شود. به دلیل اینکه پرایمرهای داخلی طراحی شده برای جایگاه SNP، علاوه بر باز ناجور انتهای '3 دارای یک باز ناجور دیگر در موقعیت باز سوم در انتهای '3 می‌باشند، میزان حساسیت و دقت این تکنیک در تکثیر اختصاصی آلل‌ها بیشتر شده و به میزان زیادی از تکثیر آلل غیراختصاصی جلوگیری می‌شود. پس از انجام واکنش PCR و الکتروفورز محصولات مربوط به آن، در صورتی که فرد هتروزیگوت باشد بر روی ژل ۳ باند و در صورتی که برای هر یک از آلل‌ها هموزیگوت باشد ۲ باند مشاهده می‌گردد(شکل ۱) (۱۱،۱۵).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]



شکل ۱: شمایی از نحوه انجام واکنش Tetra- primer ARMS PCR

در این تکنیک از ۲ جفت پرایمر استفاده می‌گردد که جفت پرایمر داخلی به طور اختصاصی برای جایگاه SNP طراحی می‌شوند. علاوه بر این برای افزایش اختصاصیت، جفت پرایمر داخلی دارای یک باز ناجور در جایگاه نوکلئوتید سوم انتهای '3 می‌باشند(۱۱).

طراحی پرایمرها برای این تکنیک با استفاده از سایت primer1 (primer1.soton.ac.uk/primer1) انجام گرفت(۱۶). با واردکردن پارامترهای خواسته شده در این نرم‌افزار مانند نسبت طول محصولات، دمای بهینه پرایمرها، حداقل و حداکثر طول پرایمرها و چندین پارامتر دیگر، در نهایت پرایمرهای مناسب توسط این نرم افزار پیشنهاد شدند. طراحی پرایمرها به گونه‌ای است که علاوه بر محصولاتی با طول متمایز- بسته به نوع آلل پلی‌مورفیسم- پرایمرهای خارجی نیز محصولی تولید می‌کنند که به عنوان باند کنترل بوده و نشان دهنده انجام واکنش PCR می‌باشد. تکثیر آلل‌ها به این صورت است که پرایمرهای رفت داخلی(Inner forward) و برگشت خارجی(Outer reverse) باعث تکثیر آلل A و پرایمرهای برگشت داخلی(Inner reverse) و رفت خارجی(Outer forward) آلل T را تکثیر می‌کنند. سپس پرایمرهای طراحی شده با استفاده از نرم‌افزار Oligo7 از جهت تشکیل داپلکس، ساختار سنجاق سری و اتصال غیر اختصاصی به قسمت‌های دیگر ژن، مورد بررسی قرار گرفتند و تغییرات لازم بر روی آنها انجام گرفت(جدول ۱).

جدول ۱: پرایمرهای طراحی شده برای تکنیک Tetra- primer ARMS PCR

نام پرایمر	توالی نوکلئوتیدی (´3 ← ´5)	اندازه محصول (جفت باز)
IF (آغازگر رفت آلل A)	TTCATGATGCAGGCCCTAA	۱۴۵
OR (آغازگر برگشت)	AGAGCCCCCGATCCTATTTA	
OF (آغازگر رفت)	GGGACAGGTTGGAAGTGTGA	۲۸۲
IR (آغازگر برگشت آلل T)	GTTGTCTGCAAGGGTGGAA	

محصول کنترل مثبت توسط دو پرایمر OF و OR دارای ۳۹۰ جفت باز می‌باشد. علائم مخفف به صورت زیر تعریف می‌شوند: OR: Outer IF: Inner forward; reverse; OF: Outer forward; IR: Inner reverse

بهینه‌سازی شرایط انجام واکنش PCR از لحاظ دمای اتصال پرایمرها، تعیین غلظت MgCl2 و همچنین غلظتی از دو جفت پرایمر به صورتی که امکان استفاده همزمان پرایمرها در یک واکنش PCR منفرد فراهم شود، انجام شد و در نهایت واکنش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]

Tetra-primer ARMS PCR بهینه شده در حجم ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۰۰ نانوگرم DNA، ۰/۳ میکرولیتر از پرایمرهای خارجی، ۲ میکرولیتر از پرایمر رفت داخلی، ۳ میکرولیتر از پرایمر برگشت داخلی(غلظت همه پرایمرها ۱۰ پیکومول بر لیتر)، ۱ میکرولیتر dNTP ۱۰ میلی‌مولار، ۱ میکرولیتر MgCl2 ۵۰ میلی‌مولار، ۰/۲۵ میکرولیتر taq (۵ واحد در میکرولیتر) و ۲/۵ میکرولیتر بافر 10X PCR انجام گرفت. تکثیر DNA در دستگاه ترموسایکلر(مدل Eppendorf آلمان) طبق جدول ۲ انجام گرفت. الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد و ولتاژ ۹۰ ولت انجام شد.

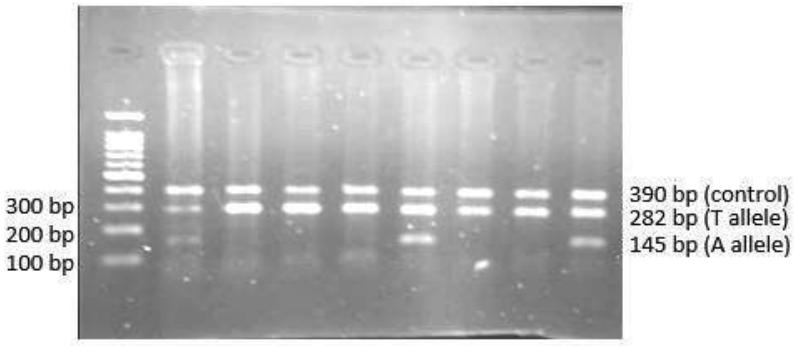
جدول ۲: برنامه بهینه شده جهت تکثیر نشانگر rs1800624 با استفاده از پرایمرهای طراحی شده برای Tetra-primer ARMS PCR

مرحله	دما (°C)	زمان (دقیقه)	تعداد تکرار
۱	۹۴	۵	۱
۲	۹۴	۴	۳۰
۳	۵۸	۱	
۴	۷۲	۱	
۵	۷۲	۱	۱

در نهایت آنالیزهای آماری مربوط به نشانگر مورد نظر شامل: تخمین فراوانی ژنوتیپ‌ها، درجه هتروزیگوسیتی و نیز بررسی ارتباط بین این نشانگر و بروز بیماری MS در جمعیت مورد مطالعه با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS و(GENEPOP (Version 1.2 صورت گرفت. وجود تعادل هاردی- واینبرگ در جمعیت شاهد با استفاده از آزمون فیشر مورد بررسی قرار گرفت(۱۷).

نتایج

نشانگر rs1800624 با استفاده از تکنیک Tetra-primer ARMS PCR در جمعیت بیمار و شاهد و بر روی ژل آگارز ۲٪ تعیین ژنوتیپ شد(شکل ۲).



شکل ۲: نمونه‌ای از تعیین ژنوتیپ نشانگرrs1800624 توسط تکنیک Tetra-primer ARMS PCR
نمونه PCR مربوط به ۸ فرد(طول محصولات PCR در سمت راست شکل قابل مشاهده می‌باشد).

پس از ورود اطلاعات ژنوتیپ افراد در نرم‌افزار SPSS، فراوانی ژنوتیپ افراد سالم و بیمار به دست آمدند. نتایج به دست آمده نشان دادند که درصد فراونی ژنوتیپ‌های TT، TA و AA در افراد سالم به ترتیب ۴۲/۷، ۴۶/۶ و ۱۰/۷ درصد و در افراد بیمار ۴۴، ۴۲ و ۱۴ درصد می‌باشد. پس از تخمین فراوانی ژنوتیپی داده‌ها، وجود تعادل هاردی- واینبرگ و همچنین درصد فراوانی هموزیگوسیتی و هتروزیگوسیتی مشاهده شده و مورد انتظار در جمعیت شاهد توسط نرم‌افزار Genepop محاسبه گردید. مقدار p محاسبه شده برای تعادل هاردی- واینبرگ ۰/۷۲ محاسبه گردید که نشان‌دهنده وجود تعادل در این جمعیت می‌باشد.

هتروزیگوسیتی مشاهده شده برای این نشانگر در جمعیت مورد مطالعه ۴۶/۶۷ درصد بود؛ در حالی که هتروزیگوسیتی مورد انتظار ۴۴/۸۸ درصد تعیین شد. هموزیگوسیتی مشاهده شده نیز ۵۳/۳۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]

درصد بود؛ در حالی که هموزیگوسیتی مورد انتظار ۵۵/۱۲ درصد محاسبه گردید. هموزیگوسیتی و هتروزیگوسیتی مورد انتظار با استفاده از Levene's correction محاسبه گردید.

جهت مشخص کردن وجود یا عدم وجود ارتباط بین این نشانگر و بروز بیماری MS در جمعیت مورد مطالعه از آزمون کای اسکوئر استفاده شد. پس از انجام محاسبات p>۰/۵ به دست آمد که نشان‌دهنده عدم ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری MS بود.

بحث

بیماری MS بیماری پیچیده‌ای است که عوامل محیطی و ژنتیکی متعددی در بروز و پیشرفت آن نقش دارند. با توجه به این موضوع و این که ژن‌های زیادی ممکن است بر روی این بیماری تاثیرگذار باشند، توجه محققین به شناسایی ژن‌های تاثیرگذار در این بیماری معطوف شده است و آنها به مطالعه تاثیر جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های مختلف در بروز و پیشرفت بیماری MS پرداخته‌اند.

ارتباط همه پلی‌مورفیسم‌ها با بروز و پیشرفت بیماری‌ها در جمعیت‌های مختلف یکسان نیست، بدین معنا که یک پلی‌مورفیسم ممکن است در جمعیتی با بروز یک بیماری خاص ارتباط داشته باشد در حالی که همین پلی‌مورفیسم ممکن است در جمعیت دیگر با بروز همان بیماری ارتباطی نداشته باشد. این ویژگی سبب گردیده که هر جمعیتی مطالعات پلی‌مورفیسمی خاص خود را نیاز داشته باشد(۱۱).

Tiszlavicz و همکاران گزارش کردند که بین این پلی‌مورفیسم ژن RAGE و بروز بیماری MS در جمعیت مجارستان ارتباط وجود دارد. p- value محاسبه شده برای این مارکر در جمعیت مورد مطالعه ۰/۰۰۳ محاسبه گردید. در این مطالعه مشخص شد که فراوانی ژنوتیپ‌های AA و TT، تفاوت معنی‌داری در دو جمعیت بیمار و کنترل دارد(۴). اما نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر، عکس مطالعات Tiszlavicz و همکاران بود و بین این پلی‌مورفیسم و بروز بیماری MS در جمعیت ایران ارتباط معنی‌داری دیده نشد. همچنین در رابطه با پلی‌مورفیسم دیگر ژن RAGE با کد rs2070600 که توسط آقای لی و همکاران در جمعیت چین مورد بررسی قرار گرفت مشخص شد که بین این پلی‌مورفیسم و بروز بیماری MS در این جمعیت ارتباط معنی‌داری وجود دارد(۱۸).

در ارتباط با مارکر rs2070600 مطالعه‌ای نیز توسط ولی‌زاده و همکاران در جمعیت ایران انجام گرفته که نتیجه آن در ۲۰ امین کنگره نورولوژی و الکتروفیزیولوژی به چاپ رسید. در این مطالعه گزارش گردید که بین این پلی‌مورفیسم و بیماری MS در جمعیت مورد بررسی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد(۱۹). سوالی که در اینجا مطرح می‌گردد این است که چرا بین SNPها و ارتباط آنها با بروز و پیشرفت بیماری‌ها در جمعیت‌های مختلف همیشه شباهت وجود نداشته و حتی در برخی موارد نتایج متناقضی گزارش گردیده‌اند. دلیل این‌گونه تناقض‌ها در مطالعات جمعیتی این‌چنینی را می‌توان ناشی از تاثیر فاکتورهای محیطی بر روی عوامل ژنتیکی و همکاری آنها در بروز صفات و یا بیماری‌ها در افراد یک جمعیت دانست. در واقع اعتقاد بر این است که در بیماری‌های پیچیده، فرد زمانی به بیماری مبتلا می‌شود که دارای ترکیبی از فاکتورهای محیطی و ژنتیکی مستعدکننده، در حد آستانه لازم برای ابتلا به آن بیماری باشد(۲۰). علاوه بر این، همکاری خود ژن‌ها با یکدیگر نیز در بروز و یا حتی جلوگیری از بروز صفات و بسیاری از بیماری‌ها، به خصوص بیماری‌های پیچیده تاثیرگذار می‌باشد(۲۱). دلیل دیگری که در توجیه این مسئله می‌توان مطرح کرد وجود عدم تعادل پیوستگی(Linkage disequilibrium) بین مارکرهای ژنتیکی و بخشی از کروموزم است که دربردارنده ژن مسئول یا مستعدکننده به بیماری می‌باشد؛ و با توجه با این که جمعیت‌های مختلف از نظر اجدادی با یکدیگر متفاوت می‌باشند، این موضوع می‌تواند در تعیین نقش و ارتباط مارکرهای ژنتیکی و بیماری‌ها در جمعیت‌های مختلف تاثیرگذار باشد(۲۲).

نتیجه‌گیری

با توجه به دلایل ذکر شده در مطالعات وابستگی برای هر جمعیتی انجام مطالعات مستقل برای آن جمعیت، جهت بررسی فراوانی نشانگرهای ژنتیکی و ارتباط آنها با بیماری‌ها نیاز است. علاوه بر این، انجام مطالعات بیشتر در جمعیت‌های مختلف و با جامعه آماری بزرگ‌تر می‌تواند به روشن‌تر شدن ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری MS کمک نماید. همچنین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]

بررسی جمعیت‌های مختلف از نظر فراوانی آلل‌های مختلف مربوط به SNPها می‌تواند به شناسایی شباهت‌ها و تفاوت‌های ژنتیکی جمعیت‌های مختلف نیز کمک شایانی نماید.

سپاسگزاری

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه اصفهان جهت تامین بودجه این مطالعه در قالب پژوهانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

1- Ronaghi M, Vallian S, Etemadifar M. ***CD24 gene polymorphism is associated with the disease progression and susceptibility to multiple sclerosis in the Iranian population.*** Psychiatry Res 2009; 170(2): 271-72. [Persian]

2- Goldenberg MM. ***Multiple sclerosis review.*** Pharmacy and Therapeutics 2012; 37(3): 175.

3- Siegert RJ, Abernethy DA. ***Depression in multiple sclerosis: a review.*** J Neur, Neurosurgery & Psychiatry 2005; 76(4): 469-75.

4- Tiszlavicz Z, Gyulai Z, Bencsik K, Szolnoki Z, Kocsis ÁK, Somogyvári F, et al. ***RAGE gene polymorphisms in patients with multiple sclerosis.*** J Molecul Neuro Sci 2009; 39(3): 360-65.

5- Tan K, Shiu S, Chow W, Leng L, Bucala R, Betteridge D. ***Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes.*** Diabetologia 2006; 49(11): 2756-62.

6- Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, et al. ***Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products.*** J Molecular Med 2005; 83(11): 876-86.

7- Xie J, Mendez JD, Mendez-Valenzuela V, Aguilar-Hernández MM. ***Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE).*** Cellular signall 2013; 25(11): 2185-97.

8- Rojas A, Delgado-López F, Gonzalez I, Perez-Castro R, Romero J, Rojas I. ***The receptor for advanced glycation end-products: a complex signaling scenario for a promiscuous receptor.*** Cellular signall 2013; 25(3): 609-14.

9- Qin J, Goswami R, Dawson S, Dawson G. ***Expression of the receptor for advanced glycation end products in oligodendrocytes in response to oxidative stress.*** J neuroscience Res 2008; 86(11): 2414-22.

10- Yan SS, Wu ZY, Zhang HP, Furtado G, Chen X, Yan SF, et al. ***Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by selective blockade of encephalitogenic T-cell infiltration of the central nervous system.*** Nature Med 2003; 9(3): 287-93.

11- Ye S, Dhillon S, Ke X, Collins AR, Day IN. ***An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms.*** Nucleic Acids Res 2001; 29(17): e88-e88.

12- Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. ***Alternative splicing of RAGE: roles in biology and disease.*** Front Biosci 2011; 17: 2756-70.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]

13- Charan J, Biswas T. ***How to calculate sample size for different study designs in medical research?*** Indian J Psycholo Med 2013; 35(2): 121-26.

14- Miller SA, Dykes DD, Polesky H. ***A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells.*** Nucleic Acids Res 1988; 16(3): 1215.

15- Okayama N, Fujimura K, Nakamura J, Suehiro Y, Hamanaka Y, Hinoda Y. ***Evaluation of a new efficient procedure for single-nucleotide polymorphism genotyping: tetra-primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction.*** Clinic Chemistry Laborat Med 2004; 42(1): 13-6.

16- Collins A, Ke X. ***Primer1: primer design web service for tetra-primer ARMS-PCR.*** The Open Bioinformatics J 2012; 6: 55-8.

17- Raymond M, Rousset F. ***GENEPOP (version 1.2): population genetics software for exact tests and ecumenicism.*** J heredity 1995; 86(3): 248-49.

18- Li K, Zhao B, Dai D, Yao S, Liang W, Yao L, et al. ***A functional p. 82G> S polymorphism in the RAGE gene is associated with multiple sclerosis in the Chinese population.*** Multiple Sclerosis J 2011; 17(8): 914-21.

19- Valizadeh H, Mansouri R, Eslami G, Rahnama R. ***Association of the RAGE G82S polymorphism with multiple sclerosis.*** Iranian J Neuro 2013; 12(1): 26. [Persian]

20- Johnson GC, Todd JA. ***Strategies in complex disease mapping.*** Current Opini Genetics Develop 2000; 10(3): 330-34.

21- Lobo I. ***Epistasis: Gene interaction and the phenotypic expression of complex diseases like Alzheimer's.*** Nature Educ 2008; 1(1): 180.

22- Strachan T, Read A. ***Human Molecular Genetics. 4th ed.*** New York: Garland Sci; 2010: 477-93.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]

Evaluating the Association between Rs1800624 in RAGE Gene and Multiple Sclerosis in Isfahan Population

*Jazaeri A(MSc)[1], Karimi Moghadam A(MSc)[2], Vallian Borujeni S(PhD) [*3]*

[1,2] *Department of Genetics, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran*
[3.] *Department of Genetics, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran*

Received: 10 Aug 2015 ***Accepted:*** 29 Oct 2015

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is an acute disease of the central nervous system (CNS) associated with the degradation of myelin sheet around the nerve cells. It is assumed to be a multifactorial disorder that is to say numerous environmental and genetic factors are involved in the disease. Therefore, this study aimed to investigate the association between rs1800624 single nucleotide polymorphism (SNP), located in the promoter region of RAGE gene, and MS in Isfahan population.

Methods: In this case-control study, tetra-primer ARMS PCR and newly designed primers were utilized in genotyping and determining allele frequency of rs1800624 SNP marker. A total of 300 individuals including 150 healthy and 150 MS patients participated in the study. In order to evaluate the association between genotypes and MS as well as the existence of Hardy-Weinberg equilibrium, SPSS and GENPOP softwares were used, respectively.

Results: The study results showed that the frequency of TT, TA and AA genotypes were reported 42.7, 46.6 and 10.7 in the control group and 44, 42 and 14 in the case group. The studied population was in equilibrium in regard with rs1800624 marker. Moreover, no association was detected between rs1800624 marker and MS disease in the Isfahan population ($p>0.5$).

Conclusion: The study findings indicated no association between SNP marker of rs1800624 and MS disease in the Isfahan population ($p>0.5$).

Keywords: Multiple sclerosis; RAGE gene; Single nucleotide polymorphism

This paper should be cited as:
Jazaeri A, Karimi Moghadam A, Vallian Borujeni S. ***Evaluating the association between Rs1800624 in RAGE gene and multiple sclerosis in isfahan population.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 23(10): 923-31.

Corresponding author: Tel: +983137932456 , Email: svallian@sci.ui.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-09]