مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۳، خرداد ۱۳۹۵
صفحه: ۲۷۶-۲۶۹

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.3, Jun 2016
Pages: 269-276

بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs401502 C/G در ژن گیرنده اینترلوکین B1 12 و عفونت هپاتیت B مزمن

مجتبی صالحی[۱]، مهرداد روانشاد[۲]، سید رضا محبی*[۳]، محمدرضا زالی[۴]

چکیده

مقدمه: عفونت هپاتیت B یکی از مشکلات حوزه سلامت است و ممکن است منجر به عوارض کلنیکی جدی از جمله هپاتیت مزمن، سیروز کبدی و سرطان هپاتوسلولار شود. سابقه ژنتیکی میزبان در سیستم ایمنی یک فاکتور تعیین کننده در سیر عفونت هپاتیت B به سوی مزمن شدن یا پاکسازی ویروس از بدن است. اینترلوکین ۱۲ و گیرنده آن نقش مهمی در پاکسازی عفونت‌های ویروسی، خصوصاً هپاتیت B بازی می‌کنند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs401502 C/G ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B1 و هپاتیت B مزمن بود.

روش بررسی: در این مطالعه مورد- شاهدی، DNA ژنومیک ۱۰۵ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۰۵ فرد سالم استخراج گردید. ژنوتایپ مربوط به پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs401502 C/G، توسط روش PCR-RFLP توالی یابی شد.

نتایج: فراوانی ژنوتایپ‌های GG، GC، CC و آلل های G و C در بیماران به ترتیب ۵۳/۳٪، ۴۱٪، ۵/۷٪، و۷۳/۳٪، ۲۶/۷٪ و در گروه سالم به ترتیب ۵۱/۴٪، ۴۱٪، ۷/۶٪ و ۷۱/۹٪، ۲۸/۱٪ محاسبه گردید. براساس آنالیزهای آماری، اختلاف معنی‌داری بین گروه بیمار و سالم مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs401502 C/G ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B1 و استعداد ابتلا به هپاتیت B مزمن مشاهده نشد. به نظر می رسد که این پلی مورفیسم نمی تواند نقش مهمی در استعداد ابتلا به عفونت هپاتیت ب مزمن داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: ویروس هپاتیت B، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، گیرنده B1 اینترلوکین ۱۲، هپاتیت مزمن

۱- کارشناسی ارشد ویروس شناسی پزشکی، گروه ویروس شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۲- دانشیار، دکترای تخصصی ویروس شناسی پزشکی، گروه ویروس شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۳- استادیار، دکترای تخصصی ویروس شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری های دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۴- استاد، فوق تخصص گوارش، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۲۱۲۲۴۳۲۵۱۴، پست الکترونیکی: sr.mohebbi@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۲۶

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

مقدمه

عفونت ویروس هپاتیت B یکی از مشکلات مهم سلامت عمومی است. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، حدود دو میلیارد نفر از مردم جهان سابقه برخورد با عفونت هپاتیت B را داشته‌اند(۱). اگرچه در اکثر افراد آلوده ویروس خود به خود از بدن حذف می‌شود، ولی در گروهی از بیماران، بدن قادر به حذف ویروس نیست و عفونت ویروس هپاتیت B از فاز حاد به فاز مزمن وارد می‌گردد. هپاتیت B مزمن علت اصلی بیماری‌های کبدی مزمن در سراسر جهان است. بیش از ۳۶۰ میلیون نفر در سراسر جهان از بیماری هپاتیت B مزمن و عوارض ناشی از آن رنج می‌برند(۲).

تخمین زده می‌شود که بیش از ۳۵ درصد ایرانیان در معرض هپاتیت B بوده‌اند(۳). شیوع عفونت هپاتیت B مزمن در ایران بین ۲/۷٪ تا ۷/۲٪ متغیر بود ولی بعد از برنامه ملی واکسیناسیون، به زیر ۲٪ کاهش یافته است(۴). ویروس هپاتیت B از دسته ویروس‌های دارای DNA دو رشته‌ای از خانواده هپادنا ویریده و از جنس اورتو هپادنا ویروس بوده و عفونت با این ویروس می‌تواند به حالت‌های بالینی مختلفی شامل هپاتیت حاد و بیماری مزمن کبدی و به صورت نادر هپاتیت برق‌آسا و گاهی هپاتیت مخفی ختم شود(۵) هنوز دلایل و جزئیات بروز این حالت‌های بالینی متفاوت و مکانیسم‌های مزمن شدن عفونت به صورت جامع شناخته نشده است اما به نظر می‌رسد پاسخ مؤثر سیستم ایمنی افراد نقش مهمی در پاک‌سازی ویروس از بدن دارد و برعکس عملکرد نامناسب سیستم ایمنی موجب پیشرفت بیماری به سوی مزمن شدن می‌شود به علاوه علت اینکه بعضی افراد به ویروس مقاوم و بعضی دیگر حساس‌تر می‌باشند را به ساختار ژنتیکی سیستم ایمنی افراد مرتبط می‌دانند(۶). همچنین شواهد اپیدمیولوژیک قوی وجود دارد که در عفونت HBV عوامل ژنتیکی میزبان نقش مهمی را در تعیین نتیجه عفونت بازی می‌کنند(۷).

در رفع عفونت، هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی اهمیت دارد. شاخص مشترک در هر دو پاسخ ایمنی که منجر به کاهش و حتی حذف HBV در مرحله حاد می‌شود و نیز در پاسخ التهابی ضد ویروس نقش دارد، سایتوکاین‌ها می‌باشند(۸). تنوع ژنتیکی زیادی در ژنوم انسان است که از آن‌ها می‌توان به پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی(SNP(Single Nucleotide Polymorphism، حذف یا افزایش چند باز(DIP(Deletion - Insertion Polymorphism، توالی‌های کوتاه تکراری(STR(Short Tandem Repeat اشاره کرد که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی رایج‌ترین و مهم‌ترین پلی‌مورفیسم ژنوم انسان است(۹،۱۰). ژن‌های سایتوکین‌ها پلی‌مورفیک هستند و باعث تولید سایتوکین‌های مختلف با ویژگی‌های خاصی می‌شوند(۱۱).

اینترلوکین ۱۲ یک سایتوکین هتروداِیمر است که از دو زیرواحد P35 و P40 که به صورت پیوند دی سولفیدی به هم متصل شده‌اند، تشکیل شده است. اینترلوکین ۱۲ فعال شده قادر است تا تعادل بین سلول‌های Th1 و Th2 را تنظیم کند(۱۲). این سایتوکین به طور عمده از ماکروفاژهای فعال شده و یا سلول‌های دندرتیک در بدن ترشح می‌شود و به گیرنده خود(IL12 Receptor) متصل می‌شود و به عنوان یک القاکننده قوی نسبت به Th1 عمل می‌کند(۱۳). گیرنده اینترلوکین ۱۲ از سلول‌های T، NK، سلول‌های دندرتیک بیان می‌شوند و متشکل از دو زیر واحد گیرنده β1 و β2 است که به لحاظ ساختاری مرتبط با خانواده رسپتورهای سایتوکین نوع I هستند(۱۳). زیر واحد β2، به عنوان زنجیره انتقال سیگنالینگ رسپتور(گیرنده) مورد استفاده قرار می‌گیرد و زیر واحد β1 برای اتصال لیگاند بسیار مهم است(۱۴). زیر واحد β1 گیرنده اینترلوکین ۱۲، سطح بالایی از تغییرات نوکلئوتیدی را نشان می‌دهد که در ارتباط با استعداد ابتلا به شمار زیادی از بیماری‌ها است(۱۵).

در این مطالعه اثر پلی‌مورفیسم (rs401502 C/G) در ژن زیر واحد B1 گیرنده اینترلوکین ۱۲ بر روی استعداد ابتلا افراد به عفونت مزمن هپاتیت B در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی تهران در مقایسه با گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مورد- شاهدی بوده و با نمونه‌گیری از ۱۰۵ بیمار و ۱۰۵ فرد سالم مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

تهران طی سال‌های ۹۳ و ۹۴ انجام گرفت. بیماران کسانی بودند که مبتلا به هپاتیت B مزمن بودند و بیماری ایشان توسط تست الایزا (Diapro Diagnostics, Italy) برای حضور آنتی ژن HBs و آنتی بادی ضد HBc در خونشان تائید شده بود و افراد سالم به عنوان کنترل، افرادی بودند که از نظر آنتی ژن HBs و آنتی بادی ضد HBc منفی بوده و فاقد سابقه پزشکی بیماری کبدی بودند. از تمام افراد وارد شده به طرح رضایت نامه اخلاقی مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه شهید بهشتی گرفته شد.

۴ میلی‌لیتر خون کامل محیطی از بیماران و گروه کنترل گرفته شد و برای جلوگیری از لخته شدن با ضد انعقاد EDTA مجاور، سپس DNA ژنومیک با استفاده از روش Salting out تخلیص شد(۱۶).DNA ژنومیک در بافر Tris - EDTA و ۲۰- سانتی‌گراد تا زمان انجام فرآیند ژنوتایپینگ ذخیره شد. جهت تعیین ژنوتیپ افراد، روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز چند شکلی قطعات محدود شونده طولی(PCR - RFLP) مورد استفاده قرار گرفت. برای طراحی پرایمر از نرم افزارهای Gene Runner و Primer3 استفاده شد و از روش BLAST سایت مرکز ملی اطلاعات زیست فناوری(http://www.ncbi.nlm.nih.gov) جهت تائید پرایمر طراحی شده استفاده شد. توالی‌های پرایمرها در جدول ۱ درج شده است.

جدول ۱: مشخصات پرایمرها و آنزیم با اثر محدود

پلی‌مورفیسم	توالی پرایمر	آنزیم محدود کننده	فنوتیپ آللی
-401502 C/G	F: 5- CACCAGGACCTAAAAGGGAG -3 R: 5- ATATCAGCGTCGGAACCAAC -3	Eco 471 (Ava II)	G:184 bp C:114 bp+70 bp

۱۰۰ نانوگرم از DNA ژنومیک را به مخلوط واکنش که حاوی ۲/۵ میکرو لیتر بافر Taq DNA polymerase، ۱ میکرو لیتر کلرید منیزیم($MgCl_2$)، ۲ واحد آنزیم Super Taq) Taq DNA polymerase (England دارای خاصیت تصحیح خطا(Proof Reading)، ۰/۵ میکرو لیتر از مخلوط حاوی ۰/۲ میلی‌مولار از هر dNTP و ۱۰ پیکومول از هر پرایمر(بیونیر، کره جنوبی) است، اضافه و حجم نهایی مواد مخلوط شده درون میکروتیوپ را با آب مقطر به ۲۵ میکرو لیتر رساندیم و جهت انجام چرخه‌های واکنش PCR درون دستگاه ترموسایکلر اتوماتیک(اپندورف آلمان) قرار دادیم. برنامه PCR بدین شرح به دستگاه داده شد: ابتدا دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای جدا شدن دو رشته DNA از هم انجام گرفت، در مرحله دوم نمونه‌ها در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۴۵ ثانیه قرار گرفتند و سپس برای اتصال پرایمرها به مدت ۳۵ ثانیه، دما به ۶۳ درجه سانتی‌گراد کاهش یافت. در مرحله چهارم برای ساخته‌شدن رشته مکمل و طویل شدن رشته DNA دمای دستگاه برای مدت ۴۵ ثانیه به ۷۲ درجه سانتی‌گراد رسانده شد. مراحل ۲ تا ۴ برای ۳۷ چرخه تکرار شد. بعد از اتمام آن مرحله طویل شدن نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و برای مدت ۱۰دقیقه انجام شد. محصول PCR به روش الکتروفورز بر روی ژل آگارز(PeQ Lab، آلمان) ۱٪ تهیه شده با بافر TBE 1X و رنگ آمیزی با گرین ویوور(Green Viewer) در مقابل نور فرابنفش آشکارسازی شد. پس از آن محصول PCR با آنزیم محدودالاثر Eco 471 (Ava II) مربوط به شرکت فرمنتاز که جایگاه SNP مورد نظر را برش می‌دهد، به شرح زیر وارد واکنش شد: ۱۰ میکرولیتر محصولPCR را به مخلوطی حاوی ۲ میکرولیتر بافر(Buffer Red) و ۴ واحد آنزیم محدودالاثر Eco 471 (Ava II) ، اضافه و با آب مقطر به حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر رساندیم و به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد و آنزیم مورد نظر توسط برنامه NEBcutter(New England Biolabs) به دست آمد.

محصول هضم آنزیمی نیز با الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۳٪ تهیه شده با بافر TBE 1X آشکارسازی شد. جهت اثبات

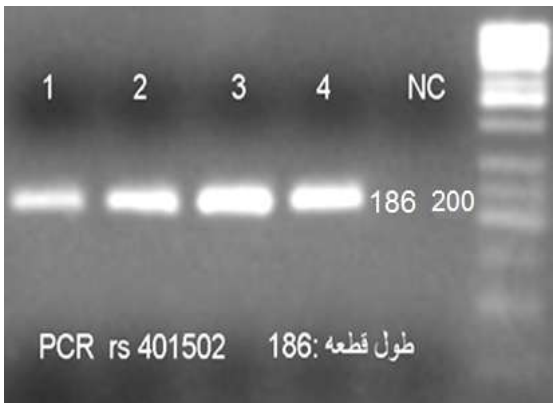
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

صحت نتایج حاصل از روش PCR - RFLP، ۱۰ درصد نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب و توسط روش تعیین توالی مستقیم توالی‌یابی شدند.

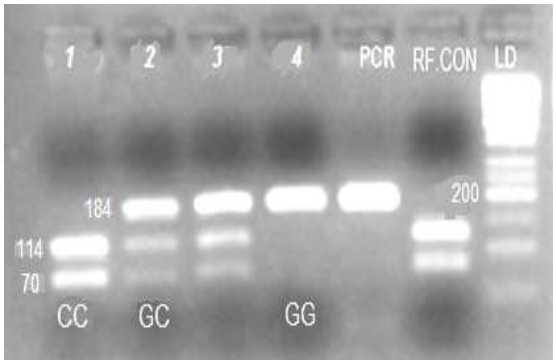
تحلیل آماری داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه 19 انجام و مقدار کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. تست آماری Chi-square جهت بررسی نمونه‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج

طول قطعه حاصل از PCR برابر با ۱۸۶ جفت باز(Base Pair) بوده و بعد از مجاورت محصول PCR با آنزیم مورد نظر در افراد هموزیگوت(GG) بدون برش با اندازه bp ۱۸۶، در افراد هتروزیگوت(GC) برش خورده و سه قطعه ۱۸۴، ۱۱۴،۷۰ جفت بازی و در افراد هموزیگوت(CC) برش خورده و ۲ قطعه ۱۱۴، ۷۰ جفت بازی مشاهده می‌شود که در شکل‌های ۱ و ۲ نشان داده‌شده‌اند.



شکل ۱: نتیجه الکتروفورز محصول PCR با اندازه bp ۱۸۶(چاهک ۱ تا ۴). چاهک ۵ نمونه کنترل منفی و چاهک ۶ مربوط به Ladder 50bp (Fermentas) می‌باشند.



شکل۲: نتیجه الکتروفورز محصول هضم آنزیمی بر روی ژل آگارز ۳٪. قطعات حاصل از برش آنزیمی RFLP. همان طور که در شکل دیده می‌شود چاهک شماره ۱ هموزیگوت(CC) و چاهک‌های شماره ۲ و ۳ هتروزیگوت(GC) و چاهک شماره ۴ هموزیگوت(GG) است و چاهک شماره ۵ حاوی محصول PCR و چاهک شماره ۶ مربوط به RFLP کنترل و چاهک شماره ۷ مربوط به Ladder 50bp است.

افراد بیمار از نظر سن و جنس با افراد کنترل تطبیق داده شده بودند و از تمام ۲۱۰ فرد مورد مطالعه ۸۶ مرد(۴۳ بیمار-۴۳ سالم) و ۱۲۴زن (۶۲ بیمار-۶۲ سالم) بودند که توزیع سنی نیز در دو گروه مشابه بود(p=۰/۳) و میانگین سنی و انحراف معیار ۱۱/۹۸± ۳۶/۹ بود و درصد فراوانی زن و مرد نیز به ترتیب ۵۹٪ و ۴۱٪ محاسبه شد. توزیع فراوانی ژنوتایپ‌ها و آلل‌های به دست آمده در جدول ۲ آمده است. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه، فراوانی ژنوتایپ و آلل در دو گروه مقداری اختلاف دارد اما آزمون آماری به دلیل حجم نمونه پایین اختلاف بین دو گروه را معنی‌دار نشان نمی‌دهد و بین افراد مبتلا به هپاتیت B مزمن و افراد سالم از نظر ژنوتایپ و آلل IL12RB1 اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. فراوانی ژنوتایپ‌های(CC,GC,GG) به ترتیب در بیماران ۵۳/۳٪، ۴۱٪، ۵/۷٪ و در گروه سالم به ترتیب ۵۱/۴٪، ۴۱٪، ۷/۶٪ بود.(P-value = ۰/۸۵۱) و فراوانی آلل‌های

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

G و C در دو گروه بیمار و سالم نیز به ترتیب ۷۳/۳٪، ۲۶/۷٪ و ۷۱/۹٪، ۲۸/۱٪ به دست آمد.

جدول ۲: توزیع فراوانی ژنوتایپ‌ها و آلل‌های به دست آمده

ژنوتایپ	تعداد بیمار(درصد)	تعداد شاهد(درصد)	OR(CI = 0/95)	P-Value
GG	(۵۳/۳)۵۶	(۵۱/۴)۵۴	گروه مرجع	
GC	(۴۱)۴۳	(۴۱)۴۳	۱/۰۳ (۰/۵۹ - ۱/۸)	۰/۸۹
CC	(۵/۷)۶	(۷/۶)۸	۱/۳۸(۰/۴۵ – ۴/۲)	۰/۵۷
آلل	تعداد بیمار(درصد)	تعداد شاهد(درصد)	OR(CI = 0/95)	P-Value
G	(۷۳/۵)۷۷	(۷۱/۹)۷۶	گروه مرجع	
C	(۲۶/۷)۲۸	(۲۸/۱)۲۹	۱/۶(۰/۸۵-۳/۱)	۰/۱۴

بحث

تصور بر آن است که پاسخ ایمنی میزبان، به عفونت HBV مسئول پاک‌سازی ویروسی و پاتوژنز بیماری در طول این عفونت باشد(۱۷). پاسخ سلول‌های T در بیماران حاد آلوده به HBV که با موفقیت ویروس را پاک‌سازی کرده بودند، شدید، پلی کلونال و تخصصی و در فرم مزمن نسبتاً ضعیف بود و این نشان می‌دهد که کنترل عفونت اولیه توسط سلول‌های T بهتر و مؤثرتر است(۱۸). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عفونت HBV خود سایتوتوکسیک نبوده و آسیب‌های کبدی در بیماران دچار عفونت مزمن هپاتیت B، در نتیجه واکنش‌های سیستم ایمنی میزبان علیه HBV است. سایتوکین‌ها نقش مهمی در دفاع علیه عفونت‌های ویروسی دارند و به طور غیر مستقیم از طریق تعیین الگوی غالب پاسخ میزبانی و به طور مستقیم از طریق مهار تکثیر ویروس اثر خود را نشان می‌دهند. پلی‌مورفیسم در داخل یا نزدیک ژن می‌تواند میزان بیان ژن را تغییر دهد(۱۹،۲۰). اینترلوکین ۱۲ نقش محوری در تحریک و گسترش پاسخ‌های ایمنیTh1 و ایمنی با واسطه سلولی (CMI) دارد. اینترلوکین ۱۲ خیلی از عملکردهای بیولوژیکی را فعال می‌کند و این سایتوکین اثرات بیولوژیکی خود را به محض اتصال به گیرنده خاص خود نشان می‌دهد. گیرنده اینترلوکین ۱۲ حداقل شامل ۲ زیر واحد مجزای β1 و β2 است که در ارتباط باهم کمپلکسی با میل ترکیبی بالا را به وجود می‌آورد. دیده شده است که زیر واحد β1 در پاسخ اینترلوکین ۱۲ و تولید سلولی Th1 ضروری است. تغییرات پلی‌مورفیسم در ژن B1 گیرنده اینترلوکین ۱۲، توانایی آن را در تکثیر و تمایز لنفوسیت تحت تأثیر قرار می‌دهد(۱۵،۲۱). پلی مورفیسم‌های موجود در ژن B1 گیرنده اینترلوکین ۱۲ با تعدادی از بیماری ها در ارتباط بوده است. در مطالعاتی که بر روی تأثیر پلی‌مورفیسم ژن B1 گیرنده اینترلوکین ۱۲ ;SNPs (641A→G, 684C→T, 1094T→C, and 1132G→C) بر روی بیماران سل(مایکوباکتریوم توبرکلوزیس) در کشور کره انجام گرفت، دیده شده است که پلی‌مورفیسم در این ژن در استعداد ابتلای افراد به این بیماری مؤثر بوده است(۲۱). مطالعاتی که توسط لیسا و همکاران در جمعیت جزیره میگول در کشور پرتغال در استعدادهای ژنتیکی افراد در ابتلا لپتوسپیروزیس انجام شد، دیده شد که پلی‌مورفیسم (rs401502) ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B1 با حساسیت در ابتلا به بیماری ارتباط دارد. یافته‌ها نشان داد که ژنوتایپ هموزیگوت (۱۱۹۶GG+) در افراد یک عامل مقاومت در برابر بیماری محسوب می‌شد(۲۲). در مطالعه‌ای که توسط Numkung و همکاران بر روی جمعیت کره در ارتباط پلی‌مورفیسم ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B1 با آلرژی‌های پوستی انجام گرفت، دیده شد که این پلی‌مورفیسم ارتباط مشخصی با خطر ابتلا به آلرژی‌های پوستی داشته است(۲۳). مطالعه Takahashi و همکاران در جمعیت ژاپن بر روی ارتباط پلی‌مورفیسم پروموتر B1 گیرنده اینترلوکین ۱۲ B1 با خطر افزایش آلرژی‌های پوستی نشان داد که پلی‌مورفیسم پروموتر ۱۱۱A/T- و C/T ۲- ارتباط مشخصی با خطر ابتلا به آلرژی‌های پوستی داشته است(۲۴). مطالعات سورتیکا و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

همکاران در کشور برزیل، ارتباط بین پلی‌مورفیسم در ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 و حساسیت افراد در ابتلا به مالاریا را نشان داد(۲۵).

مطالعه بر روی پلی‌مورفیسم ژن‌ها در نقاط مختلف دنیا، به خاطر ذخایر ژنتیکی منحصر به فرد هر جامعه، نتایج متفاوتی داشته و بهتر است در هر جامعه‌ای بررسی‌های ژنتیکی به طور مجزا انجام و سپس نتایج به طور کلی بررسی شود و از نتایج آن در رسیدن به علت بیماری یا مقاومت در برابر بیماری بهره جست. در ایران تاکنون مطالعه‌ای بر روی این گیرنده و ارتباط آن با بیماری HBV صورت نگرفته است. پیشنهاد می‌شود جهت رسیدن به نتایج جامع‌تر مطالعه بر روی تعداد بیشتری نمونه و در دیگر پلی مورفیسم‌های دخیل در مسیر اینترلوکین ۱۲ و گیرنده آن، انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

با رجوع به داده های حاصل از نتایج مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین گروه بیمار و سالم به دست نیامد و توزیع ژنوتایپی در بین افراد بیمار و سالم تقریباً یکسان و محل پلی‌مورفیسم مورد مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

سپاسگزاری

مقاله مستخرج از پایان‌نامه، با حمایت دانشگاه تربیت مدرس و پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام پذیرفت. نویسندگان برخود لازم می‌دانند از معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس و نیز کارکنان محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان طالقانی صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

References:

1- Puri P. ***Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B: The Dilemma of Differentiation from Acute Viral Hepatitis B.*** J Clinic Experimental Hepato 2013; 3(4): 301-12.

2- Rossi C, Shrier I, Marshall L, Cnossen S, Schwartzman K, Klein MB, et al. ***Seroprevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection and Prior Immunity in Immigrants and Refugees: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** PLoS ONE 2012; 7(9): e44611.

3- Vahid T, Alavian SM, Kabir A, Kafaee J, Yektaparast B. ***Hepatitis B Prevalence and Risk Factors in Blood Donors in Ghazvin, IR.*** Iran. Hepat Mon 2005; 5(4): 117-22.

4- Alavian SM, Fallahian F, Lankarani KB. ***The changing epidemiology of viral hepatitis B in Iran.*** J Gastrointestinal and Liver Dis 2007; 16(4): 403.

5- Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. ***The hepatitis B virus.*** Nature 1985; 317(6037): 489-95.

6- Dustin LB, Rice CM. ***Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C.*** Annu Rev immuno 2007; 25: 71-99.

7- Thursz MR. ***Host genetic factors influencing the outcome of hepatitis.*** J viral hepatitis 1997; 4(4): 215-20.

8- Timmer R, Bukh J, Spangenberg HC, Wieland S, Pemberton J, Steiger C, et al. ***Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease.*** Proceedings of the National Academy Sci 2002; 99(24): 15661-68.

9- Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. ***Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The ENCORE group.*** Hepatitis C European Network for Cooperative Res Lancet 1999; 354(9196): 2119-24.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

10- Thio CL, Thomas DL, Goedert JJ, Vlahov D, Nelson KE, Hilgartner MW, et al. ***Racial differences in HLA class II associations with hepatitis C virus outcomes.*** J infectious dis 2001; 184(1): 16-21.

11- Guidotti LG, Isogawa M, Chisari FV. ***Host–virus interactions in hepatitis B virus infection.*** Curr Opin Immunol 2015; 36: 61-6.

12- Croxford AL, Kulig P, Becher B. ***IL-12-and IL-23 in health and disease.*** Cytokine growth factor Rev 2014; 25(4): 415-21.

13- Gately MK, Renzetti LM, Magram J, Stern AS, Adorini L, Gubler U, et al. ***The interleukin-12 / interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses.*** Annu Rev immuno 1998; 16(1): 495-521.

14- Watford WT, Moriguchi M, Morinobu A, O'Shea JJ. ***The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses.*** Cytokine & growth factor Revi 2003; 14(5): 361-68.

15- Robinson RT. ***IL12Rbeta1: the cytokine receptor that we used to know.*** Cytokine 2015; 71(2): 348-59.

16- 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.

17- van Tong H, Bock CT, Velavan TP. ***Genetic insights on host and hepatitis B virus in liver diseases.*** Mutation Res / Revi in Mutation Res 2014; 762(0): 65-75.

18- Chisari FV. ***Cytotoxic T cells and viral hepatitis.*** J Clinic Investigation 1997; 99(7): 1472-77.

19- Chakravarty R. ***Host genetic factors in hepatitis B virus infection.*** Int J Hum Genet 2005; 5(1): 33-6.

20- Cao GW. ***Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations.*** World J gastroenterology: WJG 2009; 15(46): 5761-69.

21- Akahoshi M, Nakashima H, Miyake K, Inoue Y, Shimizu S, Tanaka Y, et al. ***Influence of interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms on tuberculosis.*** Human genetics 2003; 112(3): 237-43.

22- Esteves LM, Bulhões SM, Branco CC, Mota FM, Paiva C, Cabral R, et al. ***Human Leptospirosis: Seroreactivity and Genetic Susceptibility in the Population of São Miguel Island (Azores, Portugal).*** PloS one 2014; 9(9): e108534.

23- Namkung JH, Lee JE, Kim E, Kim S, Kim S, Shin ES, et al. ***Association of single nucleotide polymorphisms in the IL-12 (IL-12A and B) and IL-12 receptor (IL-12Rβ1 and β2) genes and gene-gene interactions with atopic dermatitis in Koreans.*** J Dermatological Sci 2010; 57(3): 199-206.

24- Takahashi N, Akahoshi M, Matsuda A, Ebe K, Inomata N, Obara K, et al. ***Association of the IL12RB1 promoter polymorphisms with increased risk of atopic dermatitis and other allergic phenotypes.*** Hum Mol Genet 2005; 14(21): 3149-45.

25- Sortica VA, Cunha MG, Ohnishi MDO, Souza JM, Ribeiro-dos-Santos ÂK, Santos NP, et al. ***IL1B, IL4R, IL12RB1 and TNF gene polymorphisms are associated with Plasmodium vivax 54[4alaria in Brazil.*** Malar J 2012; 11(1): 1.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

Association between Interleukin-12 Receptor B1 Gene Polymorphism (rs401502 C/G) and Chronic Hepatitis B Virus Infection

Mojtaba Salehi (MSc)[1], Mehrdad Ravanshad (PhD)[2], Seyed Reza Mohebbi (PhD)[*3], Mohammad Reza Zali (MD)[4]

[1,2] Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
[3] Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[4] Gastroenterologist, Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 24 Aug 2015 ***Accepted:*** 17 Dec 2015

Abstract

Introduction: Hepatitis B virus (HBV) infection is a major health problem worldwide and may lead to serious clinical complications, including chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The host's genetic background in immune system genes is a crucial etiologic factor in progression of HBV infection to chronic disease or clearance of the virus from the body. Interleukin 12 and its receptor (IL12 Receptor) play an important role in the clearance of viral infections, especially HBV. The aim of this study is to investigate the association between interleukin 12 receptor B1 gene single nucleotide polymorphism (rs401502 C/G) and chronic HBV infection.

Methods: In this case control study, genomic DNA of 105 chronically HBV infected patients and 105 healthy controls was extracted. Genotype of (rs401502 C/G) single nucleotide polymorphism was determined using polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method.

Results: The frequency of (rs401502 C/G) SNP for GG, GC, CC genotypes and G, C alleles was %53.3, %41, %5.7 and %73.3, %26.7 in the chronic patients and %51.4, %41, %7.6 %71.9 , and %28.1 in the control group, respectively. Statistical analysis of the results showed that there was not any significant difference between the case and control groups (p=0.851).

Conclusion: In this study, no association was found between (rs401502 C/G) single nucleotide polymorphism within IL12RB1 gene and chronic hepatitis B virus infection. It seems that this SNP does not play a crucial role in susceptibility to HBV chronic infection.

Keywords: Hepatitis B virus; Single Nucleotide Polymorphisms; IL-12 Receptor B1; Chronic Hepatitis

This paper should be cited as:
Mojtaba Salehi, Mehrdad Ravanshad, Seyed Reza Mohebbi, Mohammad Reza Zali. ***Association between interleukin-12 receptor B1 gene polymorphism (rs401502 C/G) and chronic hepatitis B virus infection.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(3): 269-76.

****Corresponding author: Tel: +98 2122432514, email: sr.mohebbi@sbmu.ac.ir***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]