مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۳، خرداد ۱۳۹۵
صفحه: ۲۶۰-۲۵۱

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.3, Jun 2016
Pages: 251-260

پلی مورفیسم ژن TGF-β1 در موقعیت G/A 800-و بیماری لوپوس اریتماتوزیس

سیروس نعیمی*[۱]

چکیده

مقدمه: بیماری لوپوس، یک بیماری خود ایمنی التهابی مزمن است که در اثر شکسته شدن تحمل سیستم ایمنی در فرد ایجاد می‌شود. ترانسفورم کننده فاکتور رشد b-1(TGF-β1)، یک سایتوکاین است که توسط سلول‌های مختلف ترشح می‌شود و دامنه عملکردی گسترده‌ای دارد. ژن این سایتوکاین روی کروموزوم شماره 19q13 قرار دارد. هدف از این مطالعه بررسی پلی‌مورفیسم ژن مذکور در موقعیت‌های G/A 800- و C/T 509- و ارتباط آن‌ها با بیماری لوپوس است.

روش بررسی: در این مطالعه موردی- شاهدی، خون محیطی ۱۵۰ بیمار مبتلا به بیماری لوپوس و ۱۵۰ فرد سالم جهت استخراج DNA به روش saluting out مورد استفاده قرار گرفت و پلی‌مورفیسم ژن مذکور در موقعیت‌های G/A 800- و C/T 509- با روش PCR-RFLP مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج حاصله از مطالعه با آزمون‌های مجذور کای(X^2) و تعادل هاردی واینبرگ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد فراوانی ژنوتیپ AA و آلل A حاصل از پلی‌مورفیسم موقعیت800G/A- ؛ ژن TGF-β1 تفاوت معنی‌داری را در افراد مبتلا به بیماری لوپوس و گروه کنترل نشان می‌دهد. در صورتی که در موقعیت C/T 509- ، این تفاوت مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از تحقیق نمایانگر این موضوع می باشد که پلی مورفیسم ژن TGF-β1 در موقعیت 800G/A-منجر به مستعد شدن افراد جمعیت جنوب ایران به بیماری لوپوس می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: پلی‌مورفیسم، لوپوس، TGF-β1، ژنوتیپ

۱- استادیار ژنتیک مولکولی، گروه ژنتیک، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون
* (نویسنده مسئول)؛سیروس نعیمی تلفن: ۰۷۱۴۲۲۳۰۵۰۵ ، پست الکترونیکی: naeimis@kau.ac.ir
تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۱۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

مقدمه

بیماری خود ایمن، نوعی بیماری است که در آن سیستم ایمنی به بافت‌های خودی حمله می‌کند. به طور کلی این بیماری، ۵ تا ۱۰ درصد از جمعیت جهان را درگیر می‌کند(۱). این بیماری در اثر از بین رفتن تحمل ایمونولوژیک سیستم ایمنی به آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد شده و یک گروه از اختلالات هستند که هدف آن‌ها اندام خاص و یا ارگان‌های متعدد هست. تقریباً همه بیماری‌های خود ایمن به طور غیر معمولی زنان را در دوره میان‌سالی تحت تأثیر قرار می‌دهند و از علل اصلی مرگ و میر برای این گروه از جمعیت هستند. مطالعات نشان می‌دهد که با افزایش سن، نسبت زن به مرد برای بیماری‌های خود ایمن برجسته‌تر می‌شود(۲). بروز بیماری‌های خودایمن از جمله دیابت نوع۱(T_1D: Type 1 diabetes)، سیستمیک لوپوس اریتماتوزیس (SLE: Systemic lupus erythematosus) و مولتیپل اسکلروزیس (MS: Multiple sclerosis) در دهه گذشته افزایش یافته و احتمال می‌رود که در سال‌های آینده افزایش بیشتری یابد(۳)، SLE نمونه بارزی از یک بیماری خودایمن سیستمیک است که به طور معمول لوپوس نامیده می‌شود. مهم‌ترین عامل خطر برای SLE جنسیت است، نسبت ابتلا به این بیماری در خانم‌ها به خصوص در طول سال‌های باروری نسبت به آقایان به طرز معنی‌داری بیشتر است(۴)، به طوری که فراوانی زنان مبتلا ۱۰ برابر مردان است(۵). سلول‌های متعدد، بافت‌ها و اندام‌ها می‌توانند در این بیماری درگیر شوند و با توجه به اندام درگیر SLE می‌تواند کشنده باشد. دوره بیماری لوپوس غیرقابل پیش‌بینی است که شامل عود و بهبودی متناوب است(۶). SLE بیماری پیچیده‌ای است که با اثر بر اندام‌های متعدد منجر به تظاهرات بالینی گسترده می‌شود(۷). مشخص شده است که فعال‌سازی سیستم ایمنی در SLE و از دست دادن تحمل ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های خودی، تولید و حذف معیوب آنتی‌بادی‌ها، رسوب بافتی و گردش خون از کمپلکس‌های ایمنی و فعال شدن کمپلمان و سیتوکاین‌ها باعث ایجاد تظاهرات بالینی می‌شود. تظاهرات بالینی شامل طیفی از خستگی و درد مفاصل تا آسیب‌های شدید اندامی است(۸). سایتوکاین‌ها مولکول‌های پروتئینی هستند، که توسط سلول‌های ایمنی تطبیقی و ذاتی هماهنگ با پاسخ ایمنی ترشح می‌شوند. سایتوکاین‌ها به عنوان عوامل مهم در پاتوژنز بیماری خودایمنی از جمله لوپوس SLE و آرتریت روماتوئید هستند(۹). عدم تعادل بین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و التهابی و ضدالتهابی و تنظیمی سیستم ایمنی، مشخصه شناخته شده در SLE است. سطح غیرطبیعی سایتوکاین‌ها به خصوص اینترلوکین، اینترفرون و عوامل نکروز کننده تومور نشانه مهمی در SLEاست. سایتوکاین TGFB، متعلق به یک خانواده بزرگ پروتئینی هستند که دارای عملکردهای متنوعی می‌باشند. این سایتوکاین توسط رده‌های مختلف سلولی ترشح می‌شود و از مسیر سیگنالینگ سلولی، باعث تنظیم فعالیت تعداد زیادی از فرایندهای بیولوژیکی می‌گردد(۱۰). سه ایزوفرم از پروتئین TGFBوجود دارد(TGF-β1, TGF-β2, و TGF-β3) که از مسیر سیگنالینگ مشابهی، به انجام فعالیت‌های خود می‌پردازند. TGF-β1 در بسیاری از پاسخ‌های سلولی کلیدی از قبیل رشد سلولی، تولید ماتریکس خارج سلولی، تحرک سلولی، آپوپتوزیس و سیستم ایمنی نقش دارد.(۱۱) سلول‌های B,T و دندریتیک، به عنوان سلول‌های تولید کننده این سایتوکاین عمل می‌کنند(۱۲).

تحقیقات اخیر، نشان‌دهنده نقش سایتوکاین TGF-β1 در عملکردهای تنظیمی، از جمله تعدیل رشد و تمایز سلولی و تنظیم پاسخ ایمنی سلولی از نوع T helper1 است. کاهش یا افزایش میزان سطح سرمی این سایتوکاین می‌تواند باعث افزایش یا کاهش پاسخ ایمنی Th1 در مقابل تومور گردد. ژن TGF-β1 بر روی کروموزوم شماره ۱۹ قرار داشته و دارای چندین پلی‌مورفیسم است. این چندشکلی‌ها در توالی پروموتری، اینترون‌ها، اگزون‌ها و ناحیه 3'-UTR قرار دارد. موقعیت‌های G/A 800- و C/T 509- در نواحی پروموتری قرار داشته و در تنظیم بیان ژن و میزان تولید آن نقش دارد به صورتی که در موقعیت ۸۰۰-، چند شکلی در این ناحیه می‌تواند منجر به تغییر در میل ترکیبی فاکتور نسخه برداری CREB(cAMP response element-binding protein) به

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

پروموتر گردد که این منجر به کاهش بیان ژن می‌شود(۱۳). با توجه به این که عدم تنظیم پاسخ ایمنی، نقش مهمی در پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی دارد و TGF-β1 یک سایتوکاین تنظیمی است که، در بیماری خودایمنی انسان و موش نقش ایفا می‌کند، در این تحقیق برای اولین بار به بررسی تأثیر پلی مورفیسم‌های ژن TGF-β1بر استعداد ابتلا به بیماری SLE پرداخته شده است.

روش بررسی

در این تحقیق موردی- شاهدی، بیماران مراجعه کننده به پزشکان متخصص روماتولوژی در استان فارس و هرمزگان، در طی سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴، به صورت تصادفی انتخاب شده که بیماری افراد مذکور با توجه به علائم کلینیکی بیماری و اطلاعات حاصل از آزمایش‌ها و تائید آن توسط متخصصین بالینی، مورد تائید قرار گرفته شد. لازم به ذکر است که قبل از خون‌گیری، افراد مورد مطالعه به طور کامل توجیه شده و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی مبنی بر اجازه استفاده از نمونه‌های خون ایشان در جهت کارهای تحقیقاتی گرفته شده است. حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار GPower 3.1.9.2 محاسبه گردید. حجم نمونه لازم برای آزمون تفاوت نسبت وجود پلی‌مورفیسم مورد نظر(AA) در دو گروه مستقل(گروه‌های مورد و شاهد) محاسبه گردید. شیوع پلی‌مورفیسم مورد نظر در جمعیت گروه کنترل ۱۰٪ در نظر گرفته شد. میزان خطای آلفا و بتا به ترتیب ۰/۰۵ و ۰/۲۰ در نظر گرفته شد. حجم نمونه مورد نظر برای تعیین تفاوتی برابر ۱۰٪ در دو جمعیت مورد و شاهد حدود ۱۵۰ نفر در هر گروه محاسبه گردید. افراد کنترل از میان مراجعین به مطب متخصصین، انتخاب و وارد مطالعه می‌شوند. لازمه ورود به مطالعه(inclusion criteria) برای افراد گروه کنترل شامل سلامت جسمانی و مطابقت با بیماران از نظر سن و جنس انجام می‌شود. از افراد مورد مطالعه۵ سی سی خون سیاهرگی گرفته شد و به لوله‌های آزمایش حاوی EDTA منتقل شد. DNA ژنومی از لکوسیت‌های خون محیطی با روش پروتئیناز کا(Proteinase K) استخراج شد. برای تعیین ژنوتیپ‌های، افراد مورد مطالعه از روش PCR - RFLP استفاده شد. قطعات DNA حاوی هر جایگاه با استفاده از پرایمرهای اختصاصی تکثیر شدند که در جدول ۱ آورده شده است(۱۴).

جدول ۱: توالی‌های اختصاصی آغازگرهای مورد استفاده جهت بررسی پلی‌مورفیسم ژن TGF-β1(۱۴)

موقعیت	آغازگر رفت	آغازگر برگشت
-800 G/A	5'-ACAGTTGGCACGGGCTTTCG-3'	5'-TCAACACCCTGCGACCCCAT- 3 '
-509 C/T	5′-CAGTAAATGTATGGGGTCGCAG-3′	5′-GGTGTCAGTGGGAGGAGGG-3

برای انجام واکنش PCR برای موقعیت G/A 800-، به هر تیوب ۱۱/۱ میکرولیتر آب، ۱/۷ میکرولیتر بافر PCR با غلظت ۱۰ برابر، ۰/۴ میکرولیتر کلرید منیزیم با غلظت ۲۵ میلی مولار، ۶/ ۰ میکرولیتر از مخلوط ۱۰ میلی مولار dNTP، ۰/۶ میکرولیتر Forward Primer، ۰/۶ میکرولیتر Reverse Primer که پرایمرها با غلظت(۲۰ پیکو مولار) بودند، ۰/۷ میکرولیتر از DNA الگو با غلظت ۰/۳ میکروگرم/ میکرولیتر و ۱/۵ میکرولیتر آنزیم Taq پلی مراز با غلظت(۱u/µl) افزوده شد.

مخلوط حاصل ابتدا در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه حرارت داده شد و سپس برای ۳۵دور، تحت فرآیند PCR قرار گرفت این فرآیند شامل ۶۰ ثانیه واسرشته شدن (denaturation) در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۶۰ ثانیه مرحله اتصال پرایمر(annealing) در دمای ۶۱ درجه و ۶۰ ثانیه جهت مرحله طویل سازی(extent ion) در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد بود و نهایتاً به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به عنوان Final extention قرار گرفت. مقادیر استفاده شده جهت موقعیت C/T 509- نیز مشابه موقعیت G/A800- می‌باشد با این تفاوت که در این جا از آغازگرهای اختصاصی خود موقعیت که قبلاً به آن اشاره شده است استفاده می‌گردد. مخلوط حاصل ابتدا در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه حرارت داده شد و سپس برای ۳۵دور، تحت فرآیند PCR قرار گرفت این فرآیند شامل ۴۵ ثانیه واسرشته شدن(denaturation) در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۴۵ ثانیه مرحله اتصال پرایمر(annealing) در دمای ۶۱ درجه و ۴۵ ثانیه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

جهت مرحله طویل سازی(extent ion) در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد بود و نهایتاً به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به عنوان Final extention قرار گرفت.

سپس محصولات PCR به ترتیب تحت تأثیر آنزیم‌های محدودکننده Tai1 و Eco81I و در دمای مناسب قرار گرفتند. محصولات حاصل از شکست آنزیمی، در ژل آگارز ۲ درصد تحت تأثیر نیروی الکتروفورز از هم جدا شدند(شکل‌های ۱،۲). دمای هم سرشته شدن، آنزیم‌های محدود کننده و اندازه قطعات حاصل از شکست آنزیمی در جدول ۲ آمده است.

شکل ۱ : تعیین ژنوتیپ های مختلف پلی‌مورفیسم موقعیت G/ A800- در ژل آگارز ۲ درصد
۱- باند هموزیگوت AA ۲- باند هتروزیگوت AG ۳- باند هموزیگوت GG

شکل ۲ : تعیین ژنوتیپ های مختلف پلی‌مورفیسم موقعیت C/T 509- در ژل آگارز ۲ درصد
۱- باند هموزیگوتTT ۲-باند هتروزیگوت C T ۳- باند هموزیگوتCC

جدول ۲: دمای هم سرشته شدن، آنزیم‌های محدود کننده و اندازه قطعات حاصل از شکست آنزیمی

پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی	دمای هم سرشته شدن	آنزیم محدود کننده	زمان و دمای مورد نیاز آنزیم	قطعات حاصل از شکست
-800 G/A	61	Tai1	65˚C/3 h	GG (206 and 182 bp) GA(388, 206 and 182 bp) AA (388 bp)
-509 C/T	61	Eco81I	37˚C/16-24 h	CC (117 and 36 bp) CT (153, 117 and 36bp) TT (153 bp)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

جهت آزمون‌های آماری این تحقیق، از نرم‌افزار SPSS (version 18) و Epi Info 2000 و آزمون مجذور کای(X^2) و رگرسیون لجستیک با فاصله اطمینان ۹۵٪ استفاده گردید. سطح Pvalue ≤۰/۰۵، به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. جهت تعیین این که این مطالعه از تعادل ژنتیک جمعیت، تبعیت می‌کند یا خیر، از آزمون تعادل Hardy-weinberg equilibrium استفاده شد. این اصل به این صورت بیان می‌شود که فرکانس آلل‌ها و ژنوتیپ در یک جمعیت از نسلی به نسل دیگر ثابت می‌ماند- یا در تعادل است- در صورتی که عوامل مختل کننده خاصی رخ ندهد. از جمله این عوامل مختل کننده می‌توان به جهش، انتخاب طبیعی، شارش ژن و جفت‌گیری غیرتصادفی اشاره کرد(۱۵). با استفاده از نرم‌افزار Arlequin و مطابق قانون تعادل هاردی واینبرگ توزیع ژنوتیپ‌های مشاهده شده با توزیع ژنوتیپ‌های مورد انتظار اختلاف معنی‌داری نشان نداد(P>۰/۰۵) به عبارت دیگر تمام ژنوتیپ‌های مطالعه شده از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌کنند.

نتایج

در این بررسی میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۸/۶۵±۳۲/۳۶ سال بوده و میانگین سنی افراد کنترل ۹/۴۶±۳۲/۵۵ سال بوده است. نتایج حاصل از آزمایش PCR منجر به ایجاد قطعاتی از ژنوم گردید که شرح آن در بخش مواد و روش‌ها ذکر شد. از میان ۱۵۰ نفر مورد مطالعه در بیماری لوپوس، در موقعیت G/A 800-، (۷۷/۳٪) ژنوتیپ GG، (۷/۳٪) ژنوتیپ AA و(۱۵/۳٪) ژنوتیپ GA را نشان داده‌اند. که این درصد در مورد افراد گروه کنترل به ترتیب(۸۰/۶٪)، (۱/۳٪) و(۱۸/۱٪) می‌باشد. با استفاده از آزمون‌های آماری، تفاوت معنی‌داری بین افراد بیمار و گروه کنترل در ژنوتیپ AA مشاهده گردید. از طرف دیگر بررسی آلل‌های ژن TGF-B1، در موقعیت G/A 800-، نشان داد که(۸۵٪) از افراد بیمار دارای آللG و(۱۵٪)، دارای آلل A می‌باشند که این نسبت در افراد گروه کنترل به ترتیب(۹۰٪) و (۱۰٪) می‌باشد. نتایج حاصله توسط نرم‌افزار epi2000 و آزمون x^2 حاکی از تفاوت معنی‌داری در آلل A میان بیماران و گروه کنترل می‌باشد(جدول ۳،۴).

جدول ۳: بررسی فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم ژن TGF-β1در موقعیت (800G/A-) در بیماران مبتلا به لوپوس و گروه کنترل

موقعیت تعداد		بیمار ۱۵۰ نفر	کنترل ۱۵۰ نفر	P-value
-800 G/A	GG	۱۱۶(٪۷۷/۳)	۱۲۱(٪۸۰/۶)	۰/۱
	AG	۲۳(٪۱۵/۳)	۲۷(٪۱۸/۱)	۰/۰۸
	AA	۱۱(٪۷/۳)	۲(٪۱/۳)	۰/۰۲

جدول ۴: بررسی فراوانی آللی مورفیسم ژن TGF-β1در موقعیت (800G/A-) در بیماران مبتلا به لوپوس و گروه کنترل

موقعیت ژنی تعداد		بیمار ۳۰۰ نفر	کنترل ۳۰۰ نفر	Pvalue
-800 G/A	G	۲۵۵(٪۸۵)	۲۶۹(٪۹۰)	۰/۰۶
	A	۴۵(٪۱۵)	۳۱(٪۱۰)	۰/۰۴

جدول ۵، فراوانی ژنوتیپ‌های ممکن در پروموتر C/T 509- را در جمعیت بیماران و گروه‌های کنترل نشان می‌دهد. از میان ۱۵۰ نفر مورد مطالعه در بیماری لوپوس، تعداد ۵۳ نفر(۳۵/۳٪) ژنوتیپ CC ، ۷۵نفر(۵۰٪) ژنوتیپCT و ۲۲ نفر(۱۴/۷٪) ژنوتیپ TT را نشان داده‌اند که این درصد در مورد افراد کنترل به ترتیب ۵۷ نفر(۳۸٪)، ۷۰ نفر(۴۶/۷٪) و ۲۳ نفر(۱۵/۳٪) می‌باشد. آزمون‌های آماری، نشان‌دهنده عدم تفاوت معنی‌داری بین افراد بیمار و گروه کنترل می‌باشد. از طرف دیگر بررسی آلل‌های ژن

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

TGF-B1، در موقعیت 509C/T-، نشان داد که(۶۰/۳٪) از افراد بیمار دارای آلل C و(۳۹/۷٪)، دارای آلل T می‌باشند که این نسبت در افراد گروه کنترل به ترتیب(۶۱/۳٪) و (۳۸/۷٪) می‌باشد. نتایج حاصله توسط نرم‌افزار epi2000 و آزمون حاکی از عدم تفاوت معنی‌داری در آلل میان بیماران و گروه کنترل می‌باشد(جداول ۵،۶).

جدول ۵: بررسی فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم ژن TGF-β1در موقعیت 509 C/T- در بیماران مبتلا به لوپوس و گروه کنترل

موقعیت ژن تعداد	ژنوتیپ	بیمار ۱۵۰	کنترل ۱۵۰	Pvalue
-509C/T	CC	۵۳(٪۳۵/۳)	۵۷(٪۳۸)	۰/۰۹
	CT	۷۵(٪۵۰)	۷۰(٪۴۶/۷)	۰/۰۸
	TT	۲۲(٪۱۵/۳)	۲۳(٪۱۵/۳)	۰/۱

جدول ۶: بررسی فراوانی آللی مورفیسم ژن TGF-β1در موقعیت 509C/T- در بیماران مبتلا به لوپوس و گروه کنترل

لوکوس	آلل	بیمار	کنترل	Pvalue
		۳۰۰	۳۰۰	
-509 C/T	C	۱۸۱(٪۶۰/۳)	۱۸۴(٪۶۱/۳)	۰/۰۹
	T	۱۱۹(٪۳۹/۷)	۱۱۶(٪۳۸/۷)	۰/۰۶

بحث

بیماری‌های خودایمنی دارای علل مختلفی می‌باشد، ناهنجاری‌های ژنتیکی، محیطی به همراه فرایندهای نامتعادل سیستم ایمنی برای پیشرفت بیماری ضروری هستند. لوپوس اریتماتوزیس سیستمیک یک بیماری خود ایمن مزمن، مرتبط با فعال‌سازی سیستم ایمنی و آسیب بافتی است. اگرچه علت دقیق SLE مشخص نیست، اما عوامل ایجاد کننده این بیماری مانند بقیه بیماری‌های سیستم ایمنی ناشناخته است، طبق بررسی‌های انجام شده، هم عوامل محیطی و هم عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری دخالت دارند. اکثر موارد SLE شامل الگوی پیچیده توارث است، زیرا که ژن‌های مختلف و عوامل محیطی متعدد ریسک بیماری را مشخص می‌کند(۱۸-۱۶). سیتوکاین‌ها مولکول‌های پروتئینی هستند که در ایمنی اکتسابی و ذاتی ترشح شده و هماهنگ و منظم با پاسخ ایمنی هستند، اثرات آن‌ها می‌تواند تحریکی برای گسترش و فعال‌سازی پاسخ ایمنی باشد و یا می‌تواند مانع از پاسخ‌های ایمنی مناسب باشد. عملکرد و تولید سیتوکاین‌ها در SLE به طور کامل برای سال‌های بسیاری مورد مطالعه قرار گرفته است(۱۹). TGF-β1، یک سایتوکاین ترشحی است که نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی به عهده دارد و باعث تنظیم پاسخ ایمنی و کنترل چندین بیماری خود ایمنی می‌گردد. در چندین مطالعه به بررسی ارتباط سطح سرمی این سایتوکاین در بیماری‌های خود ایمنی پرداخته شده است(۲۰،۲۱). چندین پلی مورفسیم در ژن $TGF\text{-}\beta_1$ شناسایی شده است و در تعدادی از آن‌ها تغییراتی در تولید $TGF\text{-}\beta_1$ دیده می‌شود. $TGF\text{-}\beta_1$ در موقعیت‌های (C/T)509- و (G/A)800- دارای پلی مورفیسم است.

طبق بررسی‌های قبلی وجود آلل A در موقعیت ۸۰۰- باعث کاهش میل پیوندی فاکتور رونویسی CRE و در نتیجه کاهش بیان $TGF\text{-}\beta_1$ می‌شود ولی وجود آلل T در موقعیت ۵۰۹- باعث افزایش رونویسی و در نتیجه افزایش بیان $TGF\text{-}\beta_1$ می‌شود. تاکنون مطالعه‌ای در مورد پلی‌مورفیسم این سایتوکاین در موقعیت‌های اشاره شده و بیماری لوپوس انجام نشده است ولی مطالعات انجام گرفته قبلی حاکی از نقش این سایتوکاین در بیماری لوپوس می‌باشد.

در مطالعه‌ای که توسط جین و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شده، این محققین نشان داده‌اند که کاهش سطح سرمی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

این سایتوکاین منجر به درگیری و التهاب کلیه بیماران مبتلا به بیماری لوپوس می‌گردد(۲۲). در مطالعه انجام شده توسط تلات و همکاران در سال ۲۰۱۵، این محققین به این نتیجه دست یافتند که عدم تعادل در تولید سایتوکاین های Th1 و T تنظیمی منجر به ایجاد بیماری لوپوس می‌گردد که در این تحقیق مشخص گردید که علاوه بر افزایش سطح سرمی سایتو کاین‌های Th1، سطح سرمی TGF-β_1 در بیماران کاهش یافته است(۲۳). ال بلدی و همکاران در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که که کاهش سطح سرمی سایـوکاین مذکور و بیماری لوپوس در ارتباط هستند(۲۴). در مطالعه متاآنالیزی که توسط ژانگ و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام گردید، این محققین به بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن TGF-β_1 در موقعیت +869C/T در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی و لوپوس پرداخته و اعلام نمودند که اگر چه این پلی مورفیسم با بیماری روماتیسم مفصلی در ارتباط است ولی با بیماری لوپوس ارتباطی ندارد(۲۵). در این مطالعه، به بررسی پلی مورفیسم ژن TGF-β_1 در موقعیت‌های ۸۰۰- و ۵۰۹- و ارتباط آن‌ها با بیماری لوپوس پرداخته شد. با توجه به بررسی‌های انجام شده، به نظر می‌رسد که این مطالعه اولین مطالعه بوده و تاکنون مطالعه‌ای در این مورد انجام نشده است. نتایج نشان دهنده این مطلب است که ژنوتیپ AA در موقعیت ۸۰۰- ژن TGF-β_1 در بیماران نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد که همین تفاوت را در مورد آلل A در موقعیت مذکور نیز مشاهده می‌گردد. مطالعات انجام شده، نشان‌دهنده این مطلب است که، تغییر G به A در موقعیت ۸۰۰-، باعث کاهش میل پیوندی فاکتور رونویسی CRE و در نتیجه کاهش بیان TGF-β_1می‌شود(۱۳).

نتیجه‌گیری

در مطالعه انجام شده، فرکانس ژنوتیپ AA و آلل A در افراد بیمار نسبت به گروه کنترل، افزایش چشمگیری را نشان می‌داد و با توجه به مطالب ذکر شده، به نظر می‌رسد که افزایش میزان بیان ژنوتیپ AA و آلل A، باعث کاهش فعالیت پروموتر TGF-β_1می‌شود و به دنبال آن باعث کاهش اثرگذاری این سایتوکاین در سیستم ایمنی بوده و از آنجائی که این سایتوکاین باعث کاهش فعالیت سیستم ایمنی و مهار پاسخ‌های ناخواسته این سیستم می‌گردد، لذا کاهش فعالیت پروموتر این ژن می‌تواند منجر به افزایش فعالیت سیستم ایمنی گردیده و در نتیجه افراد را مستعد به بیماری‌های خود ایمنی و از جمله بیماری لوپوس نماید. برای درک بهتر مکانیسم عملکرد این سایتوکاین در ایجاد و یا مقاومت در برابر بیماری لوپوس، پیشنهاد می‌گردد که در مطالعات بعدی به بررسی میزان بیان این سایتوکاین در افراد بیمار و مقایسه آن با افراد کنترل سالم و ارتباط ان با پلی مورفیسم‌های اشاره شده، پرداخته شود.

سپاسگزاری

این تحقیق منتج از طرح پژوهشی بررسی پلی مورفیسم ژن TGF-β_1 در افراد مبتلا به بیماری لوپوس است که با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون به انجام رسیده است.

References:

1- Devarajan P, Chen Z. ***Autoimmune effector memory T cells: the bad and the good.*** Immunologic Res 2013; 57(1-3): 12-22.

2- Anaya JM. ***The autoimmune tautology.*** Arthritis Res Therapy 2010; 12(6): 1.

3- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Group ES. ***Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study.*** Lancet 2009; 373(9680): 2027-33.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

4- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. ***Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus.*** Seminars in arthritis and rheumatism 2010; Elsevier.

5- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. ***Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients.*** Med 2003; 82(5): 299-308.

6- Reeves WH. ***Editorial: systemic lupus erythematosus: death by fire and ICE?*** Arthritis & Rheumato 2014; 66(1): 6-9.

7- Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, Togizbayev G, Ivanova R, et al. ***Standard medical care of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in large specialised centres: data from the Russian Federation, Ukraine and Republic of Kazakhstan (ESSENCE).*** Lupus Sci Med 2015; 19; 2(1).

8- Adelowo OO, Bello MKN. ***Systemic Autoimmune Diseases: Not So Rare in Black Africans.*** Rheumato 2014; (Sunnyvale) 4: 130.

9- Yap DYH, Lai KN. ***Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances.*** BioMed Res Inter 2010.

10- Eskdale J, Gallagher G, Verweij CL, Keijsers V, Westendorp RG, Huizinga TW. ***Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes.*** Proceedings National Academy Sci United States America
1998; 4; 95(16): 9465-70.

11- Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. ***Transforming growth factor-beta regulation of immune responses.*** Annual Rev immuno 2006; 24: 99-146.

12- Moustakas A, Pardali K, Gaal A, Heldin CH. ***Mechanisms of TGF-beta signaling in regulation of cell growth and differentiation.*** Immuno letters 2002; 82(1): 85-91.

13- Sonmezer M, Gungor M, Ensari A, Ortac F. ***Prognostic significance of tumor angiogenesis in epithelial ovarian cancer: in association with transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor.*** Inter J gynecological cancer 2004; 14(1): 82-8.

14- Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. ***Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation.*** J Neuroimmunol 2001; 112(1): 146-52.

15- Emigh TH. ***A comparison of tests for Hardy-Weinberg equilibrium.*** Biometrics 1980; 36(4): 627-42.

16- Mok CC, Lau CS. ***Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.*** J Clinic patho 2003; 56(7): 481-90.

17- Nagy G, Huszthy PC, Fossum E, Konttinen Y, Nakken B, Szodoray P. ***Selected Aspects in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases.*** Mediators of Inflammation 2015; 501: 351732.

18- Crispín JC, Liossis SNC, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, et al. ***Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances.*** Trends in molecular Med 2010; 16(2): 47-57.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

19- Apostolidis SA, Lieberman LA, Kis-Toth K, Crispin JC, Tsokos GC. ***The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus.*** J Interferon Cytokine Res 2011; 31(10): 769-79.

20- Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC. ***TGF-beta in blood: a complex problem.*** Cytokine & growth factor Rev 2000; 11(1): 133-45.

21- Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC, et al. ***Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1.*** Human molecular genetics 1999; 8(1):93-7.

22- Jin T, Almehed K Fau - Carlsten H, Carlsten H Fau - Forsblad-d'Elia H, Forsblad-d'Elia H. ***Decreased serum levels of TGF-beta1 are associated with renal damage in female patients with systemic lupus erythematosus.*** Lupus 2012; 21(3): 310-18.

23- Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. ***Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity.*** Cytokine 2015; 72(2): 146-53.

24- Elbeldi-Ferchiou A, Ben Ahmed M, Smiti-Khanfir M, Houman MH, Abdeladhim M, Belhadj Hmida N, Cerf-Bensussan N, Louzir H. ***Resistance to exogenous TGF-beta effects in patients with systemic lupus erythematosus.*** J Clin Immunol 2011; 31(4): 574-83.

25- Zhang L, Yan JW, Wang YX, Wan YN, Li JP, Liu P, et al . ***Association of TGF-beta1 +869C/T promoter polymorphism with susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis.*** Mol Biol Rep 2013; 40(8): 4811-17.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

TGF-β1 Gene Polymorphism at Position -800G /A and Systemic Lupus Erythematosus

Sirous Naeimi (PhD) [*1]

[1] *Department of Genetics, Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran.*

Received: 20 Feb 2016 ***Accepted:*** 2 Jun 2016

Abstract

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic inflammatory autoimmune disease characterized by a breakdown of self-tolerance. Transforming growth factor-β1 is a cytokine produced by both immune and non immune cells, and it has a wide operating range. human TGF-β1 gene is located on chromosome 19q13 . The aim of this study was investigating the TGF-β1 Gene Polymorphism at Position -800G /A and Systemic Lupus Erythematosus the possible difference in two promoter polymorphisms of the transforming growth factor-β1 (TGF-β1) gene (-800G / A, -509C / T).

Methods: In this case - control study, a total of 150 patients with SLE and 150 healthy subjects were examined. DNA was extracted by saluting out method and Single nucleotide Polymorphisms of the TGF-β1gene were analyzed by the PCR-RFLP method and the .Data were compared in both groups by using Pearson's chi-square and Hardy-weinberg equilibrium test.

Results: There was a statistically significant difference in AA genotype and A allele frequency distributions between SLE patients and the control group for the -800G / A polymorphism of the TGF-β1 gene ($P < 0.05$). At position -509, there was no statically significant difference in genotype and allele frequency between the patients and the control subjects.

Conclusion : The results of our study indicate that TGF-β1 gene promoter polymorphisms at positions -800 G/A maybe discuss susceptibility to SLE in southern Iranian patients.

Keywords: SLE; TGF-β1; Genotype; Polymorphism

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

This paper should be cited as:

Sirous Naeimi. ***TGF-β1 gene polymorphism at position -800G /A and Systemic Lupus Erythematosus.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(3): 251-60.

****Corresponding author: Tel: 07142230505-6, email: naeimis@kau.ac.ir***