مقاله پژوهشی

همراهی پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۹ در موقعیت (T/C)513- با خطر ابتلا به عفونت باکتری H.pylori

نویسندگان:

محمدرضا هادی پورفرد[۱،۲]، سیروس نعیمی[۳]*

۱. گروه میکروب‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران
۲. گروه میکروب‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۳. گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.2, Summer 2018

چکیده:

مقدمه: هلیکوباکترپیلوری (H. pylori) یک باسیل تاژک‌دار، فنری شکل، کم هوازی گرم منفی است که در مخاط معده مستقرشده و باعث بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی ازجمله ورم معده مزمن، زخم معده و سرطان معده می‌شود. اینترلوکین ۱۹ به‌عنوان یک سایتوکاین ضدالتهابی در بیماری‌های گوناگونی ازجمله بیماری‌های پوستی بیماری‌های کبدی، بیماری‌های اتوایمیون و بیماری‌های میکروبی موردبررسی قرارگرفته است. ژن این مولکول در موقعیت (rs1028181,-513 T/C)دارای چندشکلی ژنی است که در بیان مولکول مذکور تأثیرگذار است.

روش کار: در این مطالعه موردی– شاهدی، نمونه خونی ۱۰۰ بیمار و ۱۰۰ فرد سالم ازنظر پلی مورفیسم ژن IL-19 در موقعیت rs1028181 -513T/C در بیماران مبتلابه H.pylori بررسی شد. ژنوتیپ های پلی مورفیسم اشاره‌شده با روش PCR-RFLP تعیین شد. داده‌های آماری از بررسی ژنومی بیماران با استفاده از آزمون مجذور کای موردبررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: بررسی رابطه بین آلل های T و C در موقعیت (rs1028181 -513T/C) نشان داد که بین آلل C و ابتلا به H.pylori رابطه معناداری وجود دارد ((OR= 0.66, CI (/۴۵–۰/۹۶) (P=۰/۰۴).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست‌آمده به نظر می‌رسد که آلل C در موقعیت (rs1028181 -513T/C) با خطر ابتلا به باکتری هلیکوباکترپیلوری ارتباط مستقیمی دارد.

واژگان کلیدی: هلیکوباکترپیلوری، پلی مورفیسم، اینترلوکین ۱۹،rs1028181

Pars J Med Sci 2018;16(2):27-34

مقدمه:

هلیکوباکترپیلوری یکی از شایع‌ترین عفونت‌ها در انسان بوده و تقریباً نیمی از جمعیت جهان به آن مبتلا هستند. معده انسان تنها مخزن شناخته‌شده برای این عفونت است. شیوع آن در مناطق مختلف برحسب وضعیت بهداشت عمومی و وضعیت اقتصادی - اجتماعی متفاوت است. در بررسی‌های متعدد نزدیک به ۸۰٪ از ایرانیان بالغ به این عفونت مبتلا هستند [۱]. سازوکار بیماری‌زایی هلیکوباکترپیلوری متنوع بوده و می‌تواند از راه‌های مختلفی همچون کاهش ترشح اسید معده، تکثیر سلولی ناشی از عفونت، طویل شدن سلول‌های اپیتلیالی، تخریب اتصالات سلول به سلول و تولید آنتی‌بادی‌های سیستمیک و مخاطی IgA و IgG ایجاد شود [۲, ۳]. شواهدی وجود دارد که سایتوکین های تولیدشده توسط هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌تواند منجر به ایجاد بیماری زخم معده، سرطان معده و لنفوم بافت لنفاوی مرتبط با مخاط معده شود. فعال‌سازی سلول‌های دندریتیکی معده انسان توسط هلیکوباکترپیلوری، سلول‌های T CD4+ بکر را از طریق تولید اینترلوکین ۱۲ به تمایز T کمکی نوع ۱ هدایت می‌کند و

* نویسنده مسئول، نشانی: کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، دانشکده علوم پایه، گروه ژنتیک.
تلفن تماس: ۰۹۱۷۱۳۹۱۴۲۰ پست الکترونیک:naeimis@kau.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۷/۴/۹ اصلاح: ۱۳۹۷/۵/۲۷ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۲۱

این سلول‌ها را قادر می‌سازد تا سایتوکین هایی همچون اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۶، عامل نکروز کننده تومور آلفا و اینتر فرون گاما را از طریق فعال‌سازی عوامل رونویسی T-bet (جعبه T بیان‌شده در سلول‌های T) و Stat 4 (انتقال‌دهنده سیگنال و فعال‌سازی عامل رونویسی ۴) ترشح کند. این سیستم باعث می‌شود که تولید اینترفرون گاما توسط سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) در پاسخ به اینترلوکین ۱۲ را بالابرده و با التهاب معده وابسته است. هدف از پاسخ اولیه T کمکی نوع ۱، از بین بردن عفونت هلیکوباکترپیلوری است. بااین‌حال، در بعضی افراد سایتوکین‌های تولیدشده توسط این سلول‌ها سبب تداوم التهاب مخاطی شده و به توسعه ایمونوپاتولوژی پیش سرطانی معده کمک می‌کند [۴–۷]. اگرچه انتظار می‌رود که پاسخ ایمنی T کمکی نوع ۲ برای حفاظت در برابر باکتری‌های خارج سلولی لازم باشد، اما این سلول‌ها به‌طور ضعیفی با عفونت هلیکوباکترپیلوری همراه هستند [۸]. بااین‌حال، پاسخ ایمنی T کمکی نوع ۲ اغلب توسط سلول‌های ترشح‌کننده IL-13 شناسایی می‌شود. پاسخ Th2 در بیماران مبتلابه متاپلازی روده‌ای و سرطان معده از نوع روده‌ای مرتبط با هلیکوباکترپیلوری مشاهده‌شده است که نشان می‌دهد سلول‌های T کمکی نوع ۲ می‌توانند در بروز نتایج متفاوت عفونت هلیکوباکترپیلوری دخیل باشند [۹]. در افراد آلوده پاسخ T کمکی نوع ۲ تولید IgG1 را القا می‌کند، درحالی‌که پاسخ T کمکی نوع ۱ به افزایش قابل‌توجه مقادیر کلی IgG2 از طریق تولید اینتر لوکین ۲ و اینترفرون گاما کمک می کند [۱۰, ۱۱]. مشخص شده است که عفونت هلیکوباکترپیلوری پاسخ های ایمنی میزبان را سرکوب می کند [۱۲, ۱۳]. این سلول ها ظرفیت القای تولید سلول T تنظیمی، از طریق بیان مخاطی عامل رشد تغییر دهنده بتا–۱ را دارند. تنها هلیکوباکترپیلوری هایی که دارای عامل CagA هستند، می توانند بیان IL-10 را تقویت نمایند [۱۴]. خانواده بزرگ اینترلوکین ۱۰ شامل مجموعه ای از سایتوکاین ها ازجمله اینترلوکین ۱۰–۱۹–۲۰–۲۲–۲۶–۲۸–۲۹ هستند. اعضای این خانواده به صورت چند کاره عمل می کنند [۱۵]. تابه امروز نقش این سایتوکاین ها به شکل عوامل ضد التهابی در بیماری های گوناگونی ازجمله بیماری های پوستی، بیماری های کبدی، بیماری های اتوایمیون [۱۶] و حتی بیماری های میکروبی مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۷]. در حقیقت بسیاری از سایتوکاین ها هم نقش پیش التهابی وهم ضد التهابی دارند و اینترلوکین ۱۹ هم از این قاعده مستثنی نیست [۱۷]. اینترلوکین ۱۰ باعث تحریک تولید ژن اینترلوکین ۱۹ می شود [۱۸]. جایگاه ژنی این سایتوکاین در مجاورت ژن اینترلوکین ۱۰ به سمت تلومراز واقع در q321 و متعلق به خانواده IL-10 است که توسط مونوسیت ها و سلول های B فعال شده‌اند [۱۹].

ژن IL-19 توسط IL-4،IFN-γ،LPS و GM-CSF القا می‌شود [۲۰, ۲۱]. IL-19 تولید IL-6 و TNF-α را در مونوسیت‌ها فراتنظیم می کند و سبب مرگ برنامه ریزی شده سلولی می شود [۲۲] که نشان دهنده خصوصیت پیش التهابی این سایتوکین است .در مقابل، برخی مطالعات گزارش کرده اند که IL-19 ضد التهابی است .برای مثال IL-19 تولید IL-10 در سلو ل های تک هسته ای خون محیطی را افزایش می دهد. این مشاهده ها پیشنهاد می کند که IL-19 نقش مهمی در سیستم ایمنی دارد [۲۳]. باتوجه به اهمیت IL-19 به عنوان یکی از سایتوکاین های خانواده IL-10، هدف از انجام این پژوهش تعیین فراوانی پلی‌مورفیسم ژن IL-19 در موقعیت (rs1028181,-513 T/C) به عنوان یک عامل احتمالی اثر گذار روی تنظیم سیستم ایمنی است. از آن جا که این پلی مورفیسم در ناحیه پروموتر ژن IL-19 قرار داشته و این امکان وجود دارد که بر بیان این ژن تاثیر بگذارد، امید است که با این تحقیق دیدگاه نوینی در سبب شناسی این بیماری پایه ریزی شود.

روش کار:

بیماران در مطالعه حاضر موردی– شاهدی با توجه به علائم کلینیکی و اطلاعات حاصل از آزمایش‌ها توسط پزشک متخصص داخلی و تأیید وجود بیماری انتخاب شدند. این مطالعه روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به عفونت با باکتری هلیکوباکترپیلوری و ۱۰۰ نفر فرد سالم به عنوان گروه کنترل از میان مراجعه‌کنندگان به متخصص داخلی که به طور تصادفی انتخاب شدند، انجام شد. افراد مورد مطالعه به طور کامل توجیه شده و از آنها رضایت نامه کتبی مبنی بر اجازه استفاده از نمونه های خون ایشان در جهت کارهای پژوهشی گرفته شد. با استفاده از نرم افزار GPower 3.1.9.2 حجم نمونه در این بررسی محاسبه شد. فراوانی چند شکلی ژن مورد نظر در گروه کنترل ۲٪ و مقادیر خطای آلفا و بتا به ترتیب ۰/۰۵ و ۰/۲۰ در نظر گرفته شد. برای داشتن تفاوت ۱۰٪ بین دو گروه مورد و گروه شاهد تعداد حدود ۱۰۰ نفر برای هر گروه محاسبه شد. افراد گروه کنترل از میان مراجعین به مطب متخصصین انتخاب و وارد مطالعه شدند. این افراد فاقد هر گونه سابقه عفونت با باکتری هلیکوباکترپیلوری بوده و در زمان مراجعه از بیماری التهابی خاصی شکایت نداشتند. افراد این گروه از نظر سن و جنسیت با بیماران گروه مورد مطابقت داده شدند. از افراد مورد مطالعه ۶–۵ سی سی خون همراه با ماده ضد انعقاد EDTA برای استخراج DNA گرفته شد. ژنوم افراد مورد مطالعه با استفاده از روش Saltine Out استخراج شد. برای تعیین ژنوتیپ افراد نیز از روش PCR – RFLP بهره گرفته شد. در این مطالعه از پرایمرهای زیر جهت (rs1028181) استفاده شد [۲۴].

Forward primer: 5'-CCAAGTTTAATCATAGCTCCTT AAAG - 3'

Reverse primer: 5'-GGTTCTTAGATCTCACACAGG- 3'
مواد و آنزیم محدود کننده و مقادیر و زمان های لازم برای واکنش PCR-RFLP در جدول شماره ۱ و ۲ آورده شده است. پس از اتمام زمان انکوباسیون، محصولات روی ژل آگاروز دو درصد الکتروفورز شدند. داده های آماری حاصل از بررسی ژنومی و اطلاعات به دست آمده از پرسش نامه بیماران به کمک نرم افزار آماری SPSS 20 و با آزمون مجذور کای تحلیل شدند. برای مشخص کردن این که گروه های مورد مطالعه از نظر SPNs مورد بررسی در تعادل H-W (Hordy-Weinberg) هستند یا خیر، از آزمون آماری مجذور کای استفاده شد.

یافته ها:

بالاترین و پایین ترین سن افراد بیمار به ترتیب ۸۶ و ۱۶ سال با میانگین ۷/۴۵±۳۳/۲۶ سال و بالاترین و پایین ترین سن افراد گروه کنترل به ترتیب ۷۹ و ۱۷ سال با میانگین ۸/۵۲±۳۱/۳۵ سال بود. از ۱۰۰ نفر مبتلا به بیماری، تعداد ۴۲ نفر مرد و بقیه زن بودند که این نسبت در گروه کنترل به ترتیب ۴۴ و ۵۶ نفر بود. با توجه به این که نتایج از قانون هاردی واینبرگ تبعیت می کند (Pv بزرگتر از ۰۵/)، مطالعه زیر انجام شد. نتایج حاصل از آزمایش PCR-RFLP منجر به ایجاد قطعات مشخص شده که نشان‌دهنده ژنوتیپ افراد است (شکل۱).

در این پژوهش، پلی مورفیسم موقعیت (rs1028181 -513T/C) با آزمون مجذور کای بررسی شد. جدول ۳ به تفکیک گروه کنترل و گروه بیمار و ژنوتیپ، تعداد و درصد فراوانی را مشخص کرده است. با توجه به نتایج به دست آمده، مشخص شد که افراد بیمار نسبت به افراد گروه کنترل درصد بالاتری ژنوتیپ T/C از خود نشان می دهند. نتایج آزمون مجذور کای با توجه به این که سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ به دست آمده است (P=0/04) نشان می دهد بین ژنوتیپ T/C و احتمال ابتلا به عفونت باکتری هلیکوباکترپیلوری ارتباط معناداری وجود دارد. همچنین در مورد آلل های موقعیت مذکور، در این بررسی مشخص شد که آلل C در افراد بیمار فراوانی بیش تری نسبت به گروه کنترل دارد. نتایج آزمون مجذور کای حاکی از وجود ارتباط معناداری بین آلل C و عفونت با باکتری است. به این صورت که وجود آلل C در افراد، احتمال ابتلا به عفونت به باکتری را ۰/۶۶ برابر افزایش می دهد (OR=۰/۶۶).

در ادامه به بررسی ارتباط پلی مورفیسم موقعیت - rs1028181 513T/C ژن اینتر لوکین ۱۹ با مقدار سرمی IgG بیماران با استفاده از آزمون مجذور کای پرداخته شد. جدول ۴، به تفکیک میزان سرمی و ژنوتیپ تعداد و درصد فراوانی را مشخص کرده است. در این بررسی، چهار گروه مقدار سرمی IgG ایجاد شد. نتایج آزمون مجذور کای نشان داد بین مقدار سرمی و ژنوتیپ rs1028181 -513T/C ارتباط معناداری وجود ندارد (P=۰/۱۵) .

جدول۱: مواد مورد استفاده جهت واکنش PCR موقعیت rs1028181

حجم (µl)	مواد
۰/۷۵ میکرولیتر	آغازگر رفت
۰/۷۵ میکرولیتر	آغازگر برگشت
۱۲/۵ میکرولیتر	آمپلیکون
۴ میکرولیتر	آب مقطر
۲ میکرولیتر	DNA
۲۰ میکرولیتر	حجم نهایی

جدول ۲: آنزیم محدود کننده و اندازه قطعات حاصل از شکست آنزیمی

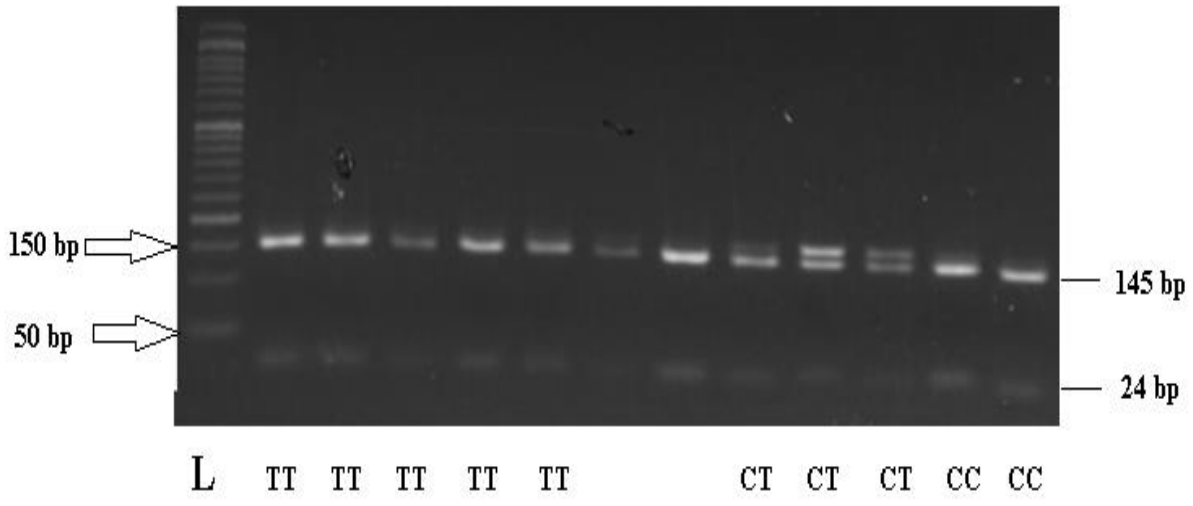
قطعات حاصل از شکست	زمان و دمای مورد نیاز آنزیم	آنزیم محدود کننده	پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی
CC (145 and 24 bp) CT (145,169&24 bp) TT (169 bp)	36˚C/16-24 h	HindIII	-513 T/C (rs1028181)

جدول ۳: مقایسه ژنوتیپ و آلل IL-19 در موقعیت rs1028181 -513T/C در گروه بیمار و کنترل

ژنوتیپ	بیمار ٪ N=۱۰۰	کنترل ٪ N=۱۰۰	P*	Odd Ratio (OR)	%95 CI
TT	۴۰ (۴۰)	۵۰ (۵۰)	–	۱	رفرنس
TC	۵۲ (۵۲)	۴۵ (۴۵)	۰/۰۴	۰/۳۴	۰/۹۵–۰/۰۸
CC	۸ (۸)	۵ (۵)	۰/۱۸	۰/۶۹	۱/۱۷–۰/۴۱۰
TC+CC	۴۸ (۴۸)	۵۵ (۵۰)	۰/۰۹	۰/۶۴	۱/۰۶–۰/۳۸۹
آلل					
T	۱۳۱ (۶۵/۵)	۱۴۵ (۷۲/۵)	–	–	رفرنس
C	۶۹ (۳۴/۵)	۵۵ (۲۷/۵)	۰/۰۴	۰/۶۶	۰/۹۶–۰/۴۵

جدول۴ : بررسی ارتباط سطح سرمی IgG با پلی مورفیسم ژن اینتر لوکین ۱۹ در موقعیت rs1028181 -513T/C در بیماران

سطح سرمی IgG	rs1028181 -513T/C			P
	TT	TC	CC	
سطح سرمی IgG کمتر– مساوی ۱۰۰ درصد	۴	۹	۱۳	۰/۱۵
	۴٪	۹٪	۱۳٪	
سطح سرمی IgG بین ۱۰۱تا۱۲۰ درصد	۶	۱۵	۱۴	
	۶٪	۱۵٪	۱۴٪	
سطح سرمی IgG بین۱۲۱تا۱۴۲ درصد	۸	۱۰	۱۰	
	۸٪	۱۰٪	۱۰٪	
سطح سرمی IgG مساوی–بیشتر از ۱۴۳درصد	۵	۴	۲	
	۵٪	۴٪	۲٪	



شکل۱: ژنوتیپ های ژن IL-19 در موقعیت rs1028181-513T/C (ژنوتیپ TT باند ۱۶۹ جفت بازی، ژنوتیپ CT باند ۱۴۵،۱۶ ,۲۴ جفت بازی، ژنوتیپ CC باند ۱۴۵ و ۲۴ جفت بازی)

بحث:

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، الکل و اسیدهای صفراوی سبب از بین رفتن اتصالات محکم بین سلول‌های پوشاننده مخاطی معده و دوازدهه شده و امکان نفوذ اسید به لایه‌های عمقی را میسر می‌سازند [۲۵]. بر اساس

برآوردهای انجام‌شده ۵۰٪ از جمعیت جهان آلوده به این باکتری هستند، ولی تنها در ۱–۲٪ از این افراد، بدخیمی‌های معده ایجاد می‌شود [۲۶]. ازجمله راه‌کارهای هلیکوباکتر پیلوری برای تداوم عفونت، ترشح پروتئین VacA است که منجر به مهار تکثیر سلول‌های T و همچنین مهار تولید عوامل رونویسی موردنیاز در بیان IL-2 می‌شود [۳۰].VacA تولید سایتوکین های پیش التهابی همچون-TNF-α ، پروتئین التهاب ماکروفاژی ازجملهIL-1β ،-IL 6، IL-10 و IL-13 را القا می‌کند [۲۷]. اینترلوکین ۱۹ عضو جدیدی از خانواده IL-10 است که در اکثر مطالعات از آن به‌عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی [۱۶, ۲۱, ۲۲] و در برخی از مطالعات ضدالتهابی نام می‌برند. نقش اینترلوکین ۱۹ به‌صورت اولیه در پسوریازیس و بیماری‌های آلرژیک شناخته‌شده است [۲۱]. تاکنون نقش این سایتوکاین ها به شکل عوامل ضدالتهابی در بیماری‌های گوناگونی ازجمله بیماری‌های پوستی [۲۸] بیماری کبدی [۱۶, ۲۱] بیماری تنفسی [۲۹] بیماری اتوایمیون [۳۰] و حتی بیماری‌های میکروبی [۳۱] بررسی‌شده است. اینترلوکین ۱۹ قادر است سلول‌های TH2 را فعال کند. پلی مورفیسم های ژنی متعددی گزارش‌شده‌اند؛ بیشترین موارد مطالعه شده ژن‌های-IL 1، IL-10 وTNF-α هستند. هدف از انجام این پژوهش بررسی پلی‌مورفیسم ژن IL-19 در موقعیت rs1028181-513T/C در بیماران مبتلابه هلیکوباکترپیلوری بود. پلی مورفیسم ها عامل تفاوت‌های فردبه‌فرد در حساسیت نسبت به ایجاد بیماری و پاسخ به درمان داروئی هستند. ازاین‌رو به‌عنوان عوامل مهمی در پزشکی شخص محور شناخته می‌شوند که مبنای طبابت در آینده نه‌چندان دور خواهد بود. در پزشکی شخص محور، مسیر درمانی و داروئی بیمار بر اساس اطلاعات فارماکوژنومیک وی تعیین می‌شود. امروزه مطالعات گسترده و متعددی روی ارتباط تغییرات ژنتیکی همچون پلی مورفیسم ها و خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها انجام‌شده است [۳۲]. تاکنون ارتباط این سرطان با پلی مورفیسم های ژن سایتوکاین های مختلف که عوامل اجرائی سیستم ایمنی بدن هستند ازجمله مجموعه اینترلوکین ۱ که روی کروموزوم ۲ قرار دارد و اینترلوکین ۱۰ مشخص‌شده است [۳۳]. نتایج مقاله فرا تحلیلی انجام‌شده روی همبستگی پلی مورفیسم های ژن سایتوکاین ها و خطر ایجاد ضایعات پیش سرطانی نشان می‌دهد برخی از این پلی مورفیسم ها همچون ژنIL-1 با خطر ایجاد این ضایعات مرتبط هستند. همبستگی پلی مورفیسم های ژن‌های مرتبط با تکثیر سلولی و سرطان معده نیز در مطالعات زیادی موردبررسی قرارگرفته است. در مطالعه‌ای فرا تحلیلی منتج از ۵۵ مقاله پژوهشی پیشنهادشده است که این پلی مورفیسم ها قابلیت استفاده به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای پیش‌آگهی در مورد خطر سرطان معده رادارند.

در این پژوهش، فراوانی ژنوتیپ T/C در افراد مبتلابه عفونت با باکتری هلیکوباکترپیلوری نسبت به افراد سالم تفاوت معناداری ازلحاظ آماری نشان می‌دهد. به این صورت که با حضور ژنوتیپ T/C نسبت ابتلا به عفونت ۰/۳۴ افزایش پیدا می‌کند و به نظر می‌رسد که احتمالاً این ژنوتیپ می‌تواند در ابتلا به باکتری نقش مهمی ایفا کند. همچنین آلل C در افراد بیمار نسبت به افراد گروه کنترل ازلحاظ آماری فراوانی بالاتری داشته است که با توجه به نتیجه آماری، تغییر آلل از T به C نسبت ابتلا به عفونت را ۰/۶۶ افزایش می‌دهد که احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک عامل ریسک‌پذیری در عفونت‌ها موردتوجه قرار گیرد. در مطالعات مشابه، رابطه بین پلی مورفیسم در این جایگاه و ابتلا به لیشمانیوز احشایی موردمطالعه قرارگرفته است .در بررسی رابطه بین پلی‌مورفیسم ژن‌های IL19 و IL20 و سندروم نفروتیک کودکان نتایج نشان داد که در گروه موردمطالعه، آلل‌های C وT در هر دو جایگاه IL19 (به ترتیب، 2243158GC rs و rs2243168AT) مشاهده نشد. ارتباط معناداری بین اثر متقابل ژن‌هایIL19 و IL20 و ریسک ابتلا به بیماری وجود نداشت. مطالعات متعددی روی تأثیر زمینه ژنتیکی فرد در بروز سرطان معده تأکیددارند و شواهدی هم بسیاری از مطالعات، بر همبستگی تغییرات ژنی با خطر ابتلا به سرطان معده ارائه‌شده است [۳۴]. اثر تعدیل‌کننده و بالقوه عفونت هلیکوباکترپیلوری بر ارتباط میان پلی مورفیسم های ژنتیکی و خطر سرطان معده، زخم معده، التهاب معده و توسعه لنفوم فولیکول لنفاوی موردبررسی قرارگرفته است. بیش‌ترین موارد مطالعه شده ژن‌هایIL-1 ، IL-10 وTNF-α هستند [۳۵].

نتیجه‌گیری:

پلی مورفیسم موقعیت rs1028181-513T/C به‌طور گسترده در بیماری‌های مختلف مطالعه نشده است، اما بررسی ارتباط سایر مولکول ای خانواده IL-19 می‌تواند در تعیین ژنوتیپ و هاپلوتایپ مستعد کننده مفید باشد تا از این طریق، توانایی تشخیص سریع و غربالگری افراد مستعد به هلیکوباکترپیلوری افزایش یابد. با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد که حضور آلل C در موقعیت rs1028181 می‌تواند بااستعداد ابتلا به عفونت ارتباط داشته باشد.

تشکر و قدردانی:

این مقاله از پایان‌نامه کارشناسی ارشد تحت عنوان بررسی پلی‌مورفیسم ژن IL-19 rs2243191 (T/C), rs1028181-513T/C در بیماران مبتلابه باکتری H.Pylori در منطقه جنوب ایران در سال ۱۳۹۶ با کد ۱۶۳۳۰۵۰۷۹۵۱۰۰۵ دانشگاه آزاد

اسلامی واحد شیراز استخراج و در مرکز تحقیقات ژنتیک مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون به انجام رسیده است. بدین‌وسیله مراتب تقدیر و تشکر از معاونین محترم پژوهش و فناوری دانشگاه‌های آزاد واحد شیراز و کازرون به عمل می‌آید.

تعارض منافع:

هیچ تضاد منافعی وجود ندارد.

References:

1. Owen RJ. Bacteriology of Helicobacter pylori. clin gastroenterol 1995; 9(3): 415-46.
2. Frydman GH, Davis N, Beck PL, et al. Helicobacter pylori Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura :A Review and the Role of Biogeography. Helicobacter 2015; 20(4):239-51.
3. Yong X, Tang B, Li BS, et al. Helicobacter pylori virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. Cell Commun Signal: CCS 2015; 13:30.
4. Taylor JM, Ziman ME, Canfield DR, et al. Effects of a Th1- versus a Th2-biased immune response in protection against Helicobacter pylori challenge in mice. Microb Pathog 2008; 44(1):20-7.
5. Marotti B, Rocco A, De Colibus P, et al. Interleukin-13 mucosal production in Helicobacter pylori-related gastric diseases. Dig Liver Dis 2008; 40(4):240-7.
6. Martinez-Becerra F, Castillo-Rojas G, Ponce de Leon S, et al. IgG subclasses against Helicobacter pylori isolates: an important tool for disease characterization. Scand J Immunol 2012; 76(1):26-32.
7. Watanabe M, Kato J, Inoue I, et al. Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. Int J Cancer 2012;131(11):2632-42.
8. Ling V, Wu PW, Finnerty HF, et al. Assembly and annotation of human chromosome 2 q33 sequence containing the CD28, CTLA4, and ICOS gene cluster: analysis by computational, comparative, and microarray approaches. Genomics 2001;78(3):155-68.
9. Suzuki T, Kato K, Ohara S, et al .Localization of antigen-presenting cells in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. Pathol Int 2002;52(4):265-71.
10. Zhuang Y, Shi Y, Liu XF, et al. Helicobacter pylori-infected macrophages induce Th17 cell differentiation. Immunobiology 2011;216(1-2):200-7.
11. Khamri W, Walker MM, Clark P, et al. Helicobacter pylori stimulates dendritic cells to induce interleukin-1 ۷expression from CD4+ T lymphocytes. Infect Immun 2010;78(2):845-53.
12. Shimada M, Ando T, Peek RM, et al. Helicobacter pylori infection upregulates interleukin-18 production from gastric epithelial cells. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20(12):1144-50.
13. Sakitani K, Hirata Y, Hayakawa Y, et al. Role of interleukin-32 in Helicobacter pylori-induced gastric inflammation. Infect Immun 2012; 80(11):3795-803.
14. Chang LL, Wang Sw Fau - Wu IC, Wu Ic Fau - Yu F-J, et al. Impaired dendritic cell maturation and IL-10 production following H. pylori stimulation in gastric cancer patients. Appl Microbiol Biotechnol 2012; 96(1):211-20.
15. Okayama N, Hamanaka Y, Suehiro Y, et al. Association of interleukin-10 promoter single nucleotide polymorphisms -819 T/C and -592 A/C with aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60(12):1525-9.
16. Fickenscher H, Hor S, Kupers H, et al. The interleukin-10 family of cytokines. Trends Immunol 2002;23(2):89-96.
17. Azuma YT1, Nakajima H, Takeuchi T. IL-19 as a potential therapeutic in autoimmune and inflammatory diseases. Curr Pharm Des 2011; 17(34):3776-80.
18. Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, et al. Identification and functional characterization of human CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. J Exp Med 2001 04;193(11):1285-94.
19. Bimczok D, Clements RH, Waites KB, et al. Human primary gastric dendritic cells induce a Th1 response to H. pylori. Mucosal immunol 2010;3(3):260-9.
20. Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D, et al. Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types. J Immunol 2001;167(7):3545-9.
21. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 ,IL-28, and IL-29. J Allergy Clin Immunol 2008;121(5):1108-11.
22. Liao YC, Liang WG, Chen FW, et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. J Immunol 2002;169(8):4288-97.
23. Sakurai N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, et al. Expression of IL-19 and its receptors in RA: potential role for synovial hyperplasia formation. Rheumatology 2008;47(6):815-20.
24. Okayama N, Suehiro Y, Hamanaka Y, et al. Association of interleukin-19 gene polymorphisms with age. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62(5):507-11.

25.Munnangi S, Sonnenberg A. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. Arch Intern Med 1997;157(13):1489-94.
26.Lamb A, Chen LF. Role of the Helicobacter pylori-induced inflammatory response in the development of gastric cancer. J Cell Biochem 2013;114(3):491-7.
27.Watanabe T, Asano N, Fichtner-Feigl S, et al. NOD1 contributes to mouse host defense against Helicobacter pylori via induction of type I IFN and activation of the ISGF3 signaling pathway. J Clin Invest 2010;120(5):1645-62.
28.Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. Clin Exp Immunol 2007;150(3):407-15.
29.Fuse S, Molloy MJ, Usherwood EJ. Immune responses against persistent viral infections: possible avenues for immunotherapeutic interventions. Crit Rev Immunol 2008;28(2):159-83.
30.Velin D, Favre L, Bernasconi E, et al. Interleukin-17 is a critical mediator of vaccine-induced reduction of Helicobacter infection in the mouse model. Gastroenterology 2009;136(7):2237-46.
31.Cooley ID, Chauhan VS, Donneyz MA, et al. Astrocytes produce IL-19 in response to bacterial challenge and are sensitive to the immunosuppressive effects of this IL-10 family member.Glia 2014;62(5):818-28.
32.Dunning AM, Healey CS ,Pharoah PD, et al. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8(10):843-54.
33.Roberts-Thomson IC, Butler WJ. Polymorphism and gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 2005;20(5): 793- 4.
34.Freire de Melo F, Rocha AM, Rocha GA, et al. A regulatory instead of an IL-17 T response predominates in Helicobacter pylori-associated gastritis in children. Microbes Infect 2012;14(4):341-7.
35.Ogawa S, Joh T, Itoh M, et al. Interleukin-2 gene polymorphisms associated with increased risk of gastric atrophy from Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2005;10(3):172-8.

Original Article

Association of IL-19 gene polymorphism at position -513T/C with the risk of H. Pylori

MohammadReza Hadipourfard [1, 2], Sirous Naeimi[3*]

Received: 2018/30/6 Revised: 2018/18/08 Accepted: 2018/13/10

1. Dept of Microbiology, Fars science and Research branch, Islamic Azad University, Fars, Iran
2. Dept of Microbiology, Shiraz branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
3. Dept of Genetics, Colleague of science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.2, Summer 2018

Pars J Med Sci 2018;16(2):27-34

Abstract:

Introduction:
Helicobacter Pylori (H. pylori) is a flagellated, spiral-shaped, microaerophilic gram-negative bacterium that colonizes stomach mucosa and causes upper gastrointestinal diseases, such as gastritis, chronic gastric ulcers and gastric carcinoma. IL-19, as an inflammatory cytokine, has been studied in different diseases including skin diseases, liver diseases, autoimmune diseases and infections. IL-19 gene at rs1028181,-513 T/C position is a polymorphic gene, which affects its expression.

Materials and Methods:
In this case-control study, blood samples of 100 patients and 100 healthy individuals were examined for gene polymorphism of IL-19 at rs1028181-513T/C position in patients with H. pylori infection. Genotypes of this polymorphism were determined by RFLP PCR method. Statistical data analysis of genomic and serum studies of patients was carried out by Chi-square test.

Results:
The relationship between T and C alleles at rs1028181-513T/C position revealed a significant relationship between allele C and H. pylori infection (p = 0.04 OR = 0.66 (CI; 0.45-0.96)).

Conclusion:
It appears that a direct relationship exists between H. Pylori infection and C allele at rs1028181-513T/C position.

Keywords: Helicobacter Pylori, Polymorphism, IL-19, rs1028181

* Corresponding author Email: naeimis@kau.ac.ir