مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیستم بهمن و اسفند 1394/53-44

بررسی ارتباط پلی مورفیسم HLA-G INDEL با بیماری سیستمیک لوپوس اریتماتوز(SLE) در استان گیلان

لیلا عسلی سالک معلمی[1]، فاطمه عسلی سالک معلمی[1]، زیور صالحی[2]، سید حبیب زینی[3]

1. کارشناس ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

2. استاد گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران (نویسنده مسئول) تلفن ثابت: 013-33343630، geneticzs@yahoo.co.uk

3. استادیار گروه بیماری های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سیستمیک لوپوس اریتماتوز (SLE) یک بیماری خودایمنی است و با حضور مستقیم اتوآنتی بادی ها، در برابر آنتی ژن‌های هسته ای مشخص می‌گردد. علت اصلی SLE تاکنون ناشناخته است اما برخی از ژن هایی که در مسیرهای کلیدی شامل کمپلکس های ایمنی، انتقال سیگنال ایمنی میزبان و مسیرهای اینترفرونی فعال بوده در بیماری زایی SLE نقش دارند. از آن-جایی که مولکول‌های HLA کلاس I و II نقش بسیار مهمی را در ارائه پپتید عوامل بیماری‌زا به اجزاء سیستم دفاعی بدن داشته، ژن‌های کدکننده این مولکول‌ها می‌توانند کاندیدهای اولیه‌ای برای استعداد ابتلا به بیماری‌های خودایمنی باشند. HLA-G به خانواده آنتی‌ژن‌های غیر کلاسیک HLA کلاس I تعلق دارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم INDEL (درج یا حذف قطعه 14bp) ناحیه 3'UTR ژن HLA-G در بیماران مبتلا به سیستمیک لوپوس اریتماتوز می باشد.

روش بررسی: در این تحقیق 80 بیمار مبتلا به SLE و 102 فرد سالم مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا DNA ژنومی از خون محیطی استخراج گردید. تعیین ژنوتیپ توسط ARMS-PCR با کمک چهار پرایمر انجام گردید. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار MedCalac (ویرایش 12/1) صورت گرفت.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های هموزیگوت برای حضور قطعه 14bp (+14bp/+14bp)، هتروزیگوت‌ها (+14bp/-14bp) و هموزیگوت‌های حذف قطعه 14bp (-14bp/-14bp) در افراد سالم به ترتیب 21/57% ، 41/18% و 37/25% و در افراد بیمار 17/5% ، 42/5% و 40% بدست آمد. فراوان‌ترین ژنوتیپ در افراد سالم و بیمار هتروزیگوت (+14bp/-14bp) بود. بعبارت دیگر تفاوت معنی داری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها در افراد سالم و بیمار وجود نداشت (P>0/05).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم INDEL در ناحیه 3'UTR ژن HLA-G و بیماری SLE مرتبط نیست. جهت بررسی *نقش* ژن HLA-G در بیمار SLE لازم است که مطالعه در جمعیت‌های وسیعتر صورت گیرد.

کلید واژه: *سیستمیک لوپوس اریتماتوز، ژن HLA-G ، پلی مورفیسم INDEL، 14bp*

وصول مقاله:94/4/21 اصلاحیه نهایی:94/8/19 پذیرش:94/9/2

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

مقدمه

سیستمیک لوپوس اریتماتوز (SLE) یک بیماری هتروژن بالینی است که جزء بیماری‌های خودایمنی می‌باشد و از طریق حضور مستقیم اتوآنتی‌بادی‌ها، در برابر آنتی‌ژن‌های هسته‌ای مشخص می‌شود. هتروژنی بالینی این بیماری به علت سبب‌شناسی پیچیده آن می‌باشد که اهمیت فاکتورهای ژنتیکی و قابلیت فردی را در برابر عوامل محیطی نمایان می-کند (1). این بیماری با علائمی از قبیل راش گونه‌ای، دیسکوئید، حساسیت به نور آرتریت خود را آشکار می‌سازد (2). مهم‌ترین فاکتور خطر برای SLE، جنسیت است (3). میزان شیوع گزارش شده از SLE در جمعیت انسانی تقریبا 20 تا 150 مورد به ازای 100000 نفر است. SLE می‌تواند در هر سنی ایجاد شود (4). SLE در زنان خصوصا در سنین بارداری تا 10 برابر شایع‌تر از مردان می‌باشد (5). بیش از 90% بیماران SLE آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای مثبت (ANA) دارند، از این رو ارزیابی ANA در تشخیص زود هنگام بیماری SLE بسیار ضروری است (6). اکثریت بیماران سطوح بالایی از آنتی‌بادی‌ها را خصوصا در برابر اجزای هسته‌ای مثل نوکلئوزوم‌ها، DNA و هیستون‌ها دارند. بطور کلی رسوب کمپلکس‌های ایمنی در اندام‌های هدف یا واکنش متقابل با آنتی‌ژن‌های عملکردی بطور مستقیم موجب بیماری‌زایی SLE می‌شود (1). SLE بیماری مزمنی است که اندام‌های متنوعی را تحت تاثیر قرار داده و اصولا در نتیجه‌ی تشکیل و رسوب اتوآنتی بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی منجر به آسیب‌های بافتی می‌گردد (2). پاسخ ایمنی در برابر آنتی ژن‌های هسته‌ای درونی از مشخصه‌های بیماری‌زایی بیماری SLE است. عقیده کلی براین است که کاهش تعداد سلول‌های آپوپتوزی خطرناک بوده زیرا به کارکرد صحیح سلول‌های فاگوسیت‌کننده آسیب می‌رساند. در نتیجه، انهدام غیر بهینه سلول‌های در حال مرگ و شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط سیستم ایمنی در بیماران SLE می‌شود (7). به نظر می‌رسد بیماری SLE زمانی که یک لنفوسیت T به یک سلول ارائه دهنده آنتی‌ژن (APC) معرفی شود توسعه می‌یابد (2). گیرنده سلول T به بخش اصلی کمپلکس سازگار بافتی (MHC) APC متصل شده، که می‌تواند منجر به آزادسازی سایتوکاین، التهاب و تحریک سلول B شود. تحریک تقسیم سلول B و تولید اتوآنتی‌بادی‌های ایمنوگلوبولین G (IgG) که موجب آسیب بافتی شده در بیماری‌زایی SLE اتفاق می‌افتد (8).

بیماری SLE به علت تاثیر عواملی چون استعداد ژنتیکی، سن، فاکتورهای هورمونی و محرک‌های محیطی توسعه می‌یابد (4). محرک‌های محیطی موثر برای ایجاد SLE شامل قرارگیری در معرض نور خورشید و اشعه فرابنفش، استعمال دخانیات، عفونت‌های ویروسی یا عناصر شبه ویروسی و داروها می‌باشد. نور خورشید بعنوان یک فاکتور محیطی می‌تواند SLE را تشدید نماید (9).

در سال 1970، اولین ژن‌های شناخته شده برای بیماری سیستمیک لوپوس اریتماتوز، مربوط به تغییرات ژنتیکی ناحیه آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی (HLA) بود. تقریبا بعد از 4 دهه و با کمک ابزارهای قدرتمند ژنتیکی، بیش از 25 ژن در رابطه با لوپوس شناسایی شد. بسیاری از این ژن‌های موثر در بیماری‌زایی SLE، در مسیرهای کلیدی همچون کمپلکس‌های ایمنی، انتقال سیگنال ایمنی میزبان و مسیرهای اینترفرونی نقش دارند (10).

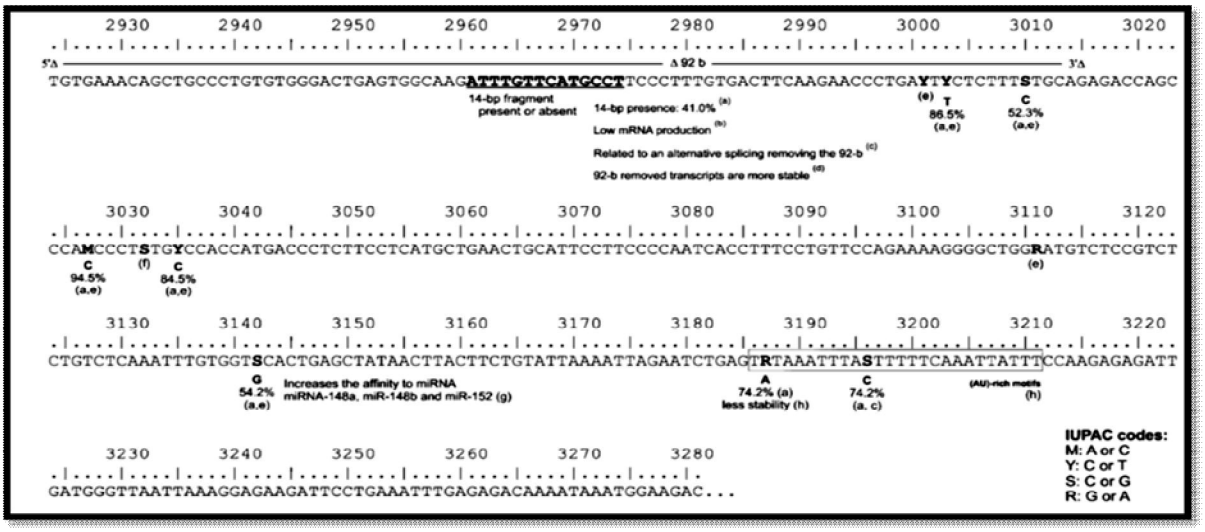
بیش از 120 ژن در نواحی HLA کلاس I، II و III وجود دارد، که بسیاری از آن‌ها در عملکردهای مربوط به ایمنی بدن مشارکت دارند (10). یکی از این ژن ها مولکول HLA-G بوده که به خانواده آنتی‌ژن‌های HLA غیر کلاسیک کلاس I تعلق دارد (11). ژن HLA-G در موقعیت کروموزومی 6p 21.3 می‌باشد. این ژن محتوی 7 اینترون و 8 اگزون بوده که تنها زنجیره سنگین 45kDa مولکول HLA-G را کد می‌کند (12). همانند مولکول-های HLA کلاسیک کلاس I، مولکول HLA-G دارای دو زنجیره سبک و سنگین بوده که زنجیره سنگین آن به

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

صورت غیرکووالان به زنجیره سبک (میکروگلوبولین-β2) متصل می‌باشد. ژن HLA-G تنها زنجیره سنگین (45kDa) را کد کرده و زنجیره سبک میکروگلوبولین-β2 از طریق ژنی در کروموزوم 15 کد می‌شود. اگزون 1 پپتید رهبر، اگزون 2 دومین آلفا 1، اگزون 3 دومین آلفا 2، اگزون 4 دومین آلفا 3، اگزون 5 ناحیه ترانس ممبرین و اگزون 6 دم سیتوپلاسمی را کد می‌کنند. در مقایسه با مولکول‌های کلاسیک کلاس I، مولکول HLA-G به علت حضور یک کدون پایان زودرس در اگزون 6، یک دومین سیتوپلاسمی کوتاه‌تری دارد (12). اگزون 7 همیشه از mRNA بالغ غائب می‌باشد. در نتیجه‌ی کدون پایان زودرس در اگزون 6، اگزون 8 ترجمه نشده که این بخش از ژن به عنوان RNA(3'UTR) بالغ در نظر گرفته می‌شود. در اگزون 8 ژن HLA-G که پس از رونویسی به ناحیه (3'UTR) رونوشت mRNA تبدیل می گردد، پلی‌مورفیسم INDEL (درج/ حذف) یک قطعه 14bp (rs16375) وجود دارد که در برخی از بیماری‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است (شکل 1).

شکل 1) پلی‌مورفیسم INDEL (درج/ حذف) یک قطعه 14bp در **ناحیه ترجمه نشده '3 ژن HLA-G که اگزون 8 واقع شده است** (12).



نقش مولکول HLA-G سرکوب پاسخ‌های ایمنی و گریز طولانی مدت بدن از سیستم ایمنی یا تحمل می‌باشد (13). در طی تحمل، میانکنش‌هایی بین مولکول HLA-G و گیرنده‌های سطح سلول‌های ایمنی روی داده که به موجب آن گیرنده‌ها مهار می‌شوند (14). راه انداز و 3'UTR تغییرات نوکلئوتیدی زیادی را نشان می‌دهند که می‌توانند بیان ژن HLA-G را تحت‌تاثیر قرار دهند (12). تغییرات نوکلئوتیدی در راه انداز یا 3'UTR می‌تواند سطوح HLA-G را از طریق تغییر توالی‌های هدف‌گذاری شده برای فاکتورهای رونویسی یا پس از رونویسی تحت‌تاثیر قرار دهد. در حالیکه، تغییرات نوکلئوتیدی در نواحی کدکننده می‌تواند تغییرات ساختمانی در مولکول ایجاد کرده که علاوه بر عملکرد اصلی مولکول، میانکنش مولکول با گیرنده‌های سلولی، تولید ایزوفرم‌ها، تغییر پاسخ ایمنی، پلیمریزاسیون و توانایی جفت شدن پپتیدها را تغییر - دهد. تاکنون 72 پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) بین اگزون 1 و اینترون 6 گزارش شده است که 44 آلل در بخش کدکننده HLA-G می‌باشند (12).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

یکی از معروف ترین پلی مورفیسم های این ژن، پلی مورفیسم INDEL (درج یا حذف قطعه 14bp) در اگزون 8 است. پلی‌مورفیسم 14bp INDEL در ارتباط با پایداری و الگو ویرایش mRNA ایزوفرم‌های HLA-G بوده و از این‌رو عملکرد مولکول HLA-G را تحت‌تاثیر قرار می-دهد (15). رونوشت‌های HLA-G mRNA دارای توالی درج 14bp، می‌توانند پردازش بیشتری را از طریق حذف 92 باز از HLA-G mRNA بالغ داشته باشند (16). در نتیجه این پردازش، رونوشت‌های HLA-G کوتاه‌تر، پایداری بیشتری را نسبت به mRNA کامل بدست می-آورند (17). تاکنون ارتباط پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bpبا بیماری‌های مختلف در مطالعات متفاوتی بررسی شده است. بعنوان نمونه، نتیجه بررسی در سال 2011 در جمعیت کره، پیشنهاد کرد که افراد هتروزیگوت برای این پلی‌مورفیسم نسبت به افراد هموزیگوت درج یا حذف قطعه 14bp، استعداد بیشتری را در ابتلا به استئوسارکوما دارند. همچنین ارتباط ژنوتیپ پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bp HLA-G با بیماری سقط مکرر خودبخودی جنین و SLE نیز گزارش شده بود. در بیماری سقط مکرر خودبخودی جنین، این پلی‌مورفیسم در نتیجه‌ی بارداری اهمیت داشته و خصوصا پلی‌مورفیسم حذف قطعه 14bp نقش مهمی را در بارداری موفق بازی می نماید.

در خصوص بیماری SLE و پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bp تاکنون سه بررسی در جمعیت‌های مختلف صورت گرفته است. یکی از آن‌ها که در سال 2009 توسط Wu و همکاران برای فهم ارتباط بیماری SLE و پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bpو آنالیز سطوح HLA-G محلول روی 231 بیمار SLE و 367 فرد شاهد از جمعیت Han چین انجام گرفت، هیچ تفاوت آشکاری بین فراوانی آلل و ژنوتیپ درج یا حذف قطعه 14bp بین گروه‌های بیمار و کنترل مشاهده نشد. پژوهش دیگری توسط Rizzo و همکاران برای بدست آوردن ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور و بیماری SLE و آنالیز سطوح HLA-G محلول و اینترلوکین-10 روی 200 بیمار ایتالیایی مبتلا به SLE و 451 فرد کنترل صورت گرفت. نتیجه این بررسی افزایش چشمگیری را در فراوانی آلل و ژنوتیپ درج قطعه 14bp و کاهش فراوانی آلل و ژنوتیپ حذف قطعه 14bp در بیماران نسبت به افراد کنترل نشان داد [P = 0/003 ,OR= 1/44 (95%CI 1/13-1/82)]. بررسی سوم هم توسط Veit و همکاران روی 293 بیمار SLE (76/4% اروپایی و 23/6% آفریقایی) و 460 فرد سالم (77/4% اروپایی و 22/6% آفریقایی) برای به دست آوردن ارتباط پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bpو بیماری SLE انجام شد. در بیماران SLE، گروه هتروزیگوت شاخص‌های فعالیت کمتری از بیماری را در مقایسه با گروه‌های هموزیگوت حذف یا درج ارائه دادند (به ترتیب 2/29، 2/97 و 3/4).

هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط پلی مورفیسم INDEL در اگزون 8 ژن HLA-G در جمعیتی از بیماران مبتلا به SLE می باشد.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی 80 بیمار مبتلا به سیستمیک لوپوس اریتماتوز (76 زن و 4 مرد) و 102 فرد سالم بعنوان گروه کنترل (88 زن و 14 مرد) از استان گیلان مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص بیماری SLE از بین افراد دارای چهار نوع از بیماری لوپوس توسط فوق تخصص روماتولوژی و براساس یافته‌های کلینیکی و داده‌های آزمایشگاهی صورت گرفت. گروه کنترل شامل افرادی بودند که فاقد بیماری سیستمیک لوپوس اریتماتوز و علائم مربوط به آن در خود و خانوادشان می‌شدند. از افراد داوطلب شرکت در این مطالعه رضایت نامه کتبی تهیه شد. از پرسشنامه اطلاعاتی شامل سن، جنسیت، وزن، تاریخ تشخیص بیماری، داروهای خاص مورد استفاده، استعمال دخانیات و سابقه خانوادگی بیماری افراد بدست آمد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

از افراد داوطلب، 1/5میلی‌لیتر خون محیطی دریافت شد. نمونه های خون در لوله های استریل حاوی EDTA نگهداری شد. DNA از لکوسیت های خون با استفاده از کیت GPP Solution (شرکت ژن پژوهان، ایران) صورت گرفت. سپس DNA استخراج شده توسط دستگاه الکتروفورز با استفاده از ژل آگارز 1% مورد بررسی قرار گرفت. DNA استخراج شده تا زمان آزمایشات مولکولی در دمای 20 °C- نگهداری شد.

ژنوتیپ ژن HLA-G در داوطلبین با کمک ARMS-PCR و استفاده از چهار پرایمر تعیین شد. در واکنش PCR مربوط به ژن مورد نظر، از دو جفت آغازگر اختصاصی مناسب جهت تکثیر محدوده ژنی محتوی قطعه پلی‌مورفیسم INDEL استفاده شد، مشخصات آن در جدول (1) آمده است. طراحی پرایمرهای مورد استفاده در این تحقیق، با نرم افزار Oligo (Version 7.54, Molecular Biology Insights,USA) صورت گرفت. در صورت حضور آلل درج، با استفاده از یک جفت پرایمر مربوط به آلل درج، قطعه ای به طول 210 جفت باز تکثیر می‌گردد. در صورت استفاده از جفت پرایمرهای مربوط به آلل حذف، محصول PCR، قطعه ای به طول 374 جفت باز خواهد بود. بعبارت دیگر این افراد دارای پلی مورفیسم حذف 14 جفت بازی می باشند. با انجام دو بار واکنش PCR برای هر نمونه با هر دو جفت آغازگر اختصاصی، شناخت ژنوتیپ پلی مورفیسم INDEL (درج یا حذف قطعه 14bp) امکانپذیر بود. (شکل های 2 و 3).

جدول1) فهرست آغازگرهای مورد استفاده در بررسی مربوط به ژن HLA-G.

ژن	Tm(°C)	اندازه قطعه تکثیر شده(bp)	توالی آغازگرها 5' 3'
HLA-G آلل درج	51.3	210	F: 5 -CAAGATTTGTTCATGCCT-3 R: 5 -ACAGAAGTAAGTTATAGCTCA -3
HLA-G آلل حذف	65	374	F: 5 -ACTGAGTGGCAAGTCCCT-3 R: 5 -CCTCTCCTGCAACAAATCAGC-3

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

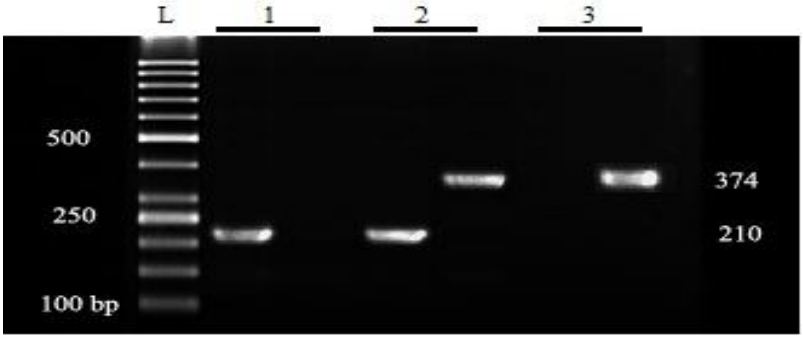
شکل 2) بخشی از توالی ژن HLA-G در صورت درج. طول قطعه‌ی تکثیر شده با استفاده از جفت پرایمرهای اختصاصی 210 جفت باز خواهد بود.



شکل 3) بخشی از توالی ژن HLA-G در صورت حضور آلل حذف. قطعه‌ی تکثیر شده، طولی معادل با 374 جفت باز خواهد داشت



شکل 4) ژل آگارز 2% مربوط به الکتروفورز محصولات PCR. در چاهک اول از سمت چپ مارکر با وزن مولکولی bp 50 جهت تشخیص طول قطعات تکثیر شده، استفاده شده است. قطعات با طول 210bp مربوط به آلل درج ژن HLA-G و قطعات 374bp مربوط به آلل حذف می‌باشند. نمونه 1 متعلق به فردی با ژنوتیپ هموزیگوت درج بوده چون تنها با پرایمر درج محصول تولید کرده و نمونه 2 برای فردی با ژنوتیپ هتروزیگوت می‌باشد چون با هر دو پرایمر محصول داده است. نمونه 3 نیز فرد هموزیگوت حذف بوده است.(L= مارکر DNA)



یافته‌ها

در این مطالعه به ترتیب 80 و 102 فرد بیمار و شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران و افراد سالم دارای محدوده سنی 14-59 سال بودند. اختلاف معنی‌داری بین سن و جنس بیماران با گروه کنترل وجود نداشت (P= 0/8). استخراج DNA ژنومی از گلبول‌های سفید خون محیطی تمامی افراد مورد مطالعه با موفقیت صورت گرفت. بررسی پلی‌مورفیسم INDEL (درج یا حذف قطعه 14bp) دراگزون 8 با آغازگر اختصاصی درج، قطعه 210 bp و با آغازگر حذف، قطعه 374 bp

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

طی دو سری PCR برای هر نمونه بدست آمد. در صورت هتروزیگوت بودن هر دو باند 210 و 374 جفت بازی تکثیر خواهد گردید. در شکل 4 نمونه ای از ژل آگارز 2% درسه فرد با ژنوتیپ‌های مختلف آورده شده است. فراوانی آلل‌های 14bp+ و 14bp- بین افراد بیمار به ترتیب برابر 38/75% و 61/25% و در افراد سالم به ترتیب برابر با 42/16% و 57/84% بود. تفاوت مشاهده شده بین افراد بیمار و سالم با توجه به نتیجه آزمون Chi-Square (P= 0/75) معنی‌دار نبود. بنابراین توزیع آلل مربوط در بین افراد سالم و بیمار متفاوت نیست و یک فاکتور خطر محسوب نمی-شود.فراوانی ژنوتیپ های 14bp+/14bp+ (ژنوتیپ هموزیگوت درج قطعه 14bp)، 14bp+/14bp- (ژنوتیپ هتروزیگوت محتوی درج و حذف قطعه 14bp) و 14bp-/14bp- (ژنوتیپ هموزیگوت حذف قطعه 14bp) در افراد سالم به ترتیب 21/57% ، 41/18% و 37/25% و در افراد بیمار 17/5% ، 42/5% و 40% بدست آمد. بعبارت دیگر، فراوان‌ترین ژنوتیپ در هر دو گروه ژنوتیپ هتروزیگوت (14bp+/14bp-) بود. لذا اختلاف معنی‌داری بین توزیع ژنوتیپ‌های INDEL در گروه بیمار و شاهد وجود نداشت (P= 0/8).

بحث

در سال‌های اخیر توجه خاصی به نقش ژن‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی در بیماری SLE شده است. از آن-جایی که مولکول‌های HLA کلاس I و II نقش بسیار مهمی را در ارائه پپتید عوامل بیماری‌زا به اجزاء سیستم ایمنی بدن داشته، ژن‌های کدکننده این مولکول‌ها می-توانند کاندیدهای اولیه‌ای برای استعداد ابتلا به بیماری-های خودایمنی باشند (12). بررسی‌های کمی، HLA-G را به عنوان یک ژن مستعد مشهور در بیماری خودایمنی سیستمیک لوپوس اریتماتوز نشان داده‌اند (13). HLA-G به خانواده آنتی‌ژن‌های غیرکلاسیک HLA کلاس I متعلق بوده و بخاطر داشتن ساختار مولکولی متفاوت، درجه پلی‌مورفیسم کم‌تر و مشارکت در پاسخ‌های ایمنی با اعضا کلاسیک کلاس HLA I، متفاوت می‌باشد (11). 72 پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) بین اگزون 1 و اینترون 6 این ژن مشاهده شده، که 44 آلل کدینگ HLA-G را تعیین می‌کنند (12). یکی از پلی‌مورفیسم‌های مهم این ژن، پلی‌مورفیسم INDEL (درج/حذف قطعه 14bp) در ناحیه 3'UTR (اگزون 8) بوده که روی بیان HLA-G تاثیر داشته و با بیماری‌های خودایمنی مرتبط می‌باشد (18).

در این تحقیق به منظور درک ارتباط پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bpو بیماری سیستمیک لوپوس اریتماتوز در جمعیت استان گیلان، 80 فرد بیمار و 102 فرد کنترل با روش ARMS-PCR با کمک چهار پرایمر مورد ارزیابی قرار گرفتند. توزیع ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم INDEL ژن HLA-G در بیماران و افراد کنترل بسیار مشابه بود. نتایج حاصل از این مطالعه عدم ارتباط بین پلی مورفیسم درج/حذف در ناحیه 3'UTR ژن HLA-G و بیماری SLE را نشان داد (P= 0/8).

در خصوص بیماری SLE و پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bp سه بررسی در جمعیت‌های مختلف صورت گرفته است. Wu و همکاران به بررسی ارتباط بیماری SLE و پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bp مطالعه ای در جمعیت Han چین پرداختند و نتایج آنهاکه هیچ تفاوت آشکاری بین فراوانی آلل و ژنوتیپ درج یا

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

حذف قطعه 14bpبین گروه‌های بیمار و کنترل را نشان نداد (18). بعبارت دیگر این نتیجه با نتیجه بدست آمده، از تحقیق حاضر، یکسان بوده است.

پژوهش دیگری توسط Rizzo و همکاران در خصوص ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور و بیماری SLE و آنالیز سطوح HLA-G محلول و اینترلوکین-10 روی بیماران ایتالیایی مبتلا به SLE صورت گرفت. نتیجه این بررسی افزایش چشمگیری را در فراوانی آلل و ژنوتیپ درج قطعه 14bp و کاهش فراوانی آلل و ژنوتیپ حذف قطعه 14bp در بیماران نسبت به افراد کنترل نشان داد. لذا در جمعیت ایتالیایی، آلل درج بعنوان یک فاکتور خطر برای SLE مطرح گردید (19).

بررسی دیگری توسط Veit و همکاران روی بیماران SLE (76/4% اروپایی و 23/6%آفریقایی) انجام شد. به طور کلی تحقیق Veit و همکاران از نقش پلی‌مورفیسم درج/حذف قطعه 14bp و مولکول HLA-G در بیماری‌زایی SLE حمایت نمود (20).

در مطالعه Wu و همکاران روی جمعیت Han چین همچون ما هیچ تفاوت چشمگیری بین فراوانی آلل و ژنوتیپ بیماران و افراد سالم مشاهده نشد. در بررسی Rizzo و همکاران، آلل درج فاکتور خطری برای افراد ایتالیایی بود. در تحقیق Veit و همکاران روی جمعیت اروپایی و آفریقایی نیز گروه‌های هموزیگوت درج یا حذف شاخص فعالیت بالاتری از بیماری را در مقایسه با گروه هتروزیگوت نشان داد. تفاوت در نتایج چهار پژوهش مذکور می‌تواند ناشی از تفاوت در موقعیت‌های جغرافیایی، خزانه ژنی متفاوت، نمونه‌های مورد بررسی و نژاد جمعیت‌های مورد مطالعه باشد. بعلاوه، در بیماران مورد مطالعه پارامترهای مختلف از جمله شاخص فعالیت بیماری، تظاهرات بالینی، درصد پیشرفت بیماری و عوامل متفاوت دیگری نیز یکسان نبوده است. با توجه به اینکه SLE یک بیماری سیستمیک و چندارگانی بوده اختلاف در نتایج دور از انتظار نمی‌باشد. همه این موارد ذکر شده در صورت در نظر گرفته شدن برای تحقیق، نتایج دقیق‌تری را در اختیار محققان قرار می‌دهد. در واقع تفاوت در نتایج این بررسی‌ها می‌تواند ترکیبی از تاثیر عوامل ژنتیکی و محیطی متفاوت اینگونه بیماری‌های ناهمگن باشد.

نتیجه گیری

بطور کلی نتیجه حاصل از این مطالعه، نشان‌دهنده عدم ارتباط پلی‌مورفیسم 14bpناحیه 3'UTR (اگزون 8) ژن HLA-G با بیماری SLE در جمعیت مورد مطالعه است. با این وجود جهت بررسی دقیق پلی‌مورفیسم 14bp ژن HLA-G در بیماری SLE لازم است مطالعات بیشتر و دقیق‌تری صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

از تحصیلات تکمیلی دانشگاه گیلان و تمامی بیماران و افراد سالم شرکت کننده در این تحقیق تشکر می‌نماییم.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

Reference

1. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. Orphanet journal of rare diseases. 2006;1:1172-6.
2. Maidhof W, Hilas O. Lupus: An Overview of the Disease And Management Options . Pharmacy and Therapeutics 2012;37(4):240-9.
3. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS, editors. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Seminars in arthritis and rheumatism; 2010: NIH Public Access.
4. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2010;24:841-55.
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. Medicine. 2003;82:299-308. PubMed PMID: 14530779. Epub 2003/10/08. eng.
6. Tan EM, Von-Muhlen C. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 1995;24:323-30.
7. Munoz L, Gaipl U, Franz S, Sheriff A, Voll R, Kalden J, et al. SLE—a disease of clearance deficiency? Rheumatology 2005;44:1101-7.
8. Rahman A. Autoantibodies, lupus and the science of sabotage. Rheumatology 2004;43:1326-36.
9. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. Arthritis & Rheumatism 2001;44: 1122-6.
10. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Genes and immunity 2009;10:373-9.
11. Rebmann V, Nückel H, Dührsen U, Grosse-Wilde H, editors. HLA-G in B-chronic lymphocytic leukaemia: clinical relevance and functional implications. Seminars in cancer biology; 2007: Elsevier.
12. Donadi EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, Roger M, Rey D, Moreau P. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. Cellular and Molecular Life Sciences 2011;68:369-95.
13. Larsen MH, Hviid TVF. Human leukocyte antigen-G polymorphism in relation to expression, function, and disease. Human immunology 2009;70:1026-34.
14. Favier B, LeMaoult J, Carosella E. Functions of HLA-G in the immune system. Tissue Antigens 2007;69:150-2.
15. Torres M, Le Discorde M, Lorite P, Rios A, Gassull M, Gil A, et al. Expression of HLA-G in inflammatory bowel disease provides a potential way to distinguish between ulcerative colitis and Crohn's disease. International immunology 2004;16:579-83.
16. Hviid TVF, Hylenius S, Rørbye C, Nielsen LG. HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. Immunogenetics 2003;55:63-79.
17. Rousseau P, Le Discorde M, Mouillot G, Marcou C, Carosella ED, Moreau P. The 14 bp deletion-insertion polymorphism in the 3′ UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. Human immunology 2003;64: 1005 -10.
18. Wu F, Wu L, Luo X, Tang Z, Yang M, Xie C, et al. Lack of association between HLA-G 14-bp polymorphism and systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. Lupus 2009;18:1259-66.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]

19. Rizzo R, Hviid T ,Govoni M, Padovan M, Rubini M, Melchiorri L, et al. HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus. Tissue Antigens 2008;71:520-9.
20. Veit T, Cordero E, Mucenic T, Monticielo O, Brenol J, Xavier R, et al. Association of the HLA-G 14bp polymorphism with systemic lupus erythematosus. Lupus 2009;18:424.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.22102/20.6.44]