مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/دوره بیستم/خرداد و تیر ۱۳۹۴/ ۲۳-۱۵

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ ژن اینترلوکین ۲۰ و احتمال ابتلاء به هپاتیت B مزمن

فرزانه سادات میرفخار[۱]، سید مسعود حسینی[۲]، سید رضا محبی[۳]، پدرام عظیم زاده[۴]، مهسا خوان یغما[۵]، محمدرضا زالی[۶]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. استادیار، گروه ویروس شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (مؤلف مسئول) تلفن ثابت: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۱۴ sr.mohebbi@sbum.ac.ir

۴. دانشجوی دکتری تخصصی علوم سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. کارشناسی ارشد زیست شناسی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۷. استاد، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف. نتیجه عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) در افراد مختلف متفاوت است. به نظر می‌رسد که آسیب‌های کبدی در عفونت مزمن هپاتیت B بیشتر به دلیل تلاش پاسخ ایمنی میزبان جهت کنترل عفونت می‌باشد. مطالعات مختلف شواهدی مبنی بر ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن‌های اینترلوکین و استعداد ابتلاء به بیماری‌های عفونی را ارائه نموده‌اند. هدف از این مطالعه بررسی پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (rs۱۵۱۸۱۰۸) ژن اینترلوکین ۲۰ از نظر فراوانی ژنوتیپی و آللی و ارتباط آن با نتیجه عفونت هپاتیت B می‌باشد.

روش بررسی: پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی موقعیت rs۱۵۱۸۱۰۸ ژن اینترلوکین ۲۰ در افراد مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B و افراد سالم به عنوان گروه شاهد بررسی گردید. از ۱۳۴ بیمار هپاتیت B که آزمون الایزای آنها مثبت شده بود به همراه ۱۱۹ نفر شاهد سالم، نمونه خون جمع‌آوری شد. با استفاده از روش PCR-RFLP و مطالعه موردی- شاهدی، پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی مورد نظر برای تفاوت در فراوانی آللی و ژنوتیپی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ژنوتیپ CT با درصد بالاتری در گروه افراد مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B مشاهده شد. با این حال این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۸۵۶). فراوانی ژنوتیپی و آللی در هر ۲ گروه بررسی و مقایسه شد و تفاوت معنی‌داری در فراوانی پلی‌مرفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ ژن اینترلوکین ۲۰ در بین گروه بیماران مزمن و شاهد سالم نه در سطح ژنوتیپ (P=۰/۸۲۷) و نه در سطح آللی یافت نشد (P=۰/۷۸۴).

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از عدم همبستگی بین پلی‌مورفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ ژن اینترلوکین ۲۰ و عفونت با HBV و یا پیشرفت بیماری به سمت مزمن شدن می‌باشد و این که این پلی‌مورفیسم را نمی‌توان به عنوان یک عامل ژنتیکی مرتبط با نتیجه عفونت با HBV در نظر گرفت. به نظر می‌رسد فاکتورهای ژنتیکی دیگری غیر از اینترلوکین ۲۰ یا پلی‌مرفیسم‌های دیگر این ژن، در فرآیند پاک‌سازی و جلوگیری از عفونت مزمن هپاتیت B نقش دارند.

کلید واژه‌ها: پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی، اینترلوکین ۲۰، ویروس هپاتیت B

وصول مقاله:۹۳/۶/۱۵ اصلاحیه نهایی:۹۳/۹/۴ پذیرش:۹۳/۱۰/۷

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]

مقدمه

عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) گستردگی جهانی دارد. این بیماری در بسیاری از مناطق دنیا از جمله آفریقا، جنوب شرق آسیا و چین به صورت اندمیک می‌باشد. حدود یک سوم جمعیت جهان شواهد سرولوژیکی از عفونت قبلی یا فعلی با ویروس هپاتیت B را نشان می‌دهند (۱). علی‌رغم وجود واکسن مؤثر، ۳۵۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به هپاتیت B مزمن و حامل HBsAg می‌باشند (۳-۱).

در ۵% از بالغین مبتلا به هپاتیت B، بیماری به سمت مزمن شدن پیش می‌رود، که می‌تواند در نهایت به سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولار منجر شود (۲و ۱). ویروس هپاتیت B به شکل مستقیم سیتوپاتیک نمی‌باشد و آسیب‌های کبدی بیشتر به دلیل فعالیت‌های سیستم ایمنی میزبان (پاسخ ایمنی سلولی) جهت پاک‌سازی عفونت روی می‌دهد (۴). یکی از فاکتورهای مؤثر در روند پیشرفت بیماری زمینه ژنتیکی میزبان است و شامل تنوع در توالی ژن‌های دخیل در سیستم ایمنی از جمله ژن‌های کدکننده سیتوکین‌ها می‌باشد که این تنوع می‌تواند بر روند بیماری، مزمن شدن آن و شدت پاسخ ایمنی اثر بگذارد (۵).

سیتوکین‌ها وظیفه تنظیم پاسخ ایمنی سلولی را بر عهده دارند و پلی‌مرفیسم در ناحیه ژن آنها بر میزان بیانشان مؤثر است (۶). سیتوکین‌های خانواده اینترلوکین ۱۰، فعالیت‌های متنوعی از جمله سرکوب سیستم ایمنی، ایمنی ضد باکتری، ایمنی ضد ویروسی، ایمنی ضد سرطان و افزایش تحمل خود در بیماری‌های خودایمنی دارند (۷).

اینترلوکین ۲۰ (IL-20)، که در سال‌های اخیر شناخته شده است، به خانواده بزرگ اینترلوکین ۱۰،تعلق دارد و اعضای این خانواده پاسخ‌های التهابی را کنترل می‌کنند (۸). ژن کدکننده IL-20 در ناحیه‌ای ۱۹۵ کیلو جفت بازی بر روی کروموزوم۳۲ 1q قرار دارد (۹). IL-20 به طور غالب توسط مونوسیت‌ها و کراتینوسیت‌های اندوتلیال بیان می‌شود (۱۰). در انسان IL-20 باعث القای IL-6، TNFα در مونوسیت‌ها و القای بیان فاکتور رشد کراتینوسیت‌ها شده که این امر منجر به تمایز و تکثیر غیرطبیعی کراتینوسیت‌ها می‌شود، همچنین تیروزین پروتئین کیناز پروتوآنکوژن ROS در سلول‌های $CD8^+$ T را القا کرده و به عنوان سیتوکین پیش‌التهابی زودهنگام عمل می‌کند (۱۲و ۱۱و ۲).

پلی‌مرفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) متعددی در ژن کدکننده IL-20 وجود دارند. از جمله این پلی‌مرفیسم‌ها می‌توان به rs۱۵۱۸۱۰۸ اشاره کرد که یک SNP اینترژنیک است و در ناحیه ۱ کیلو جفت بازی پایین دست سایت پلی‌آدنیلاسیون IL-20 و در ۲۸ کیلو جفت بازی بالادست ژن IL-24 قرار دارد (۲).

با توجه به نقش IL-20 بر سیستم ایمنی سلولی و همچنین نقش پلی‌مرفیسم‌ها بر میزان بیان این سیتوکین، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پلی‌مرفیسم تک نوکلئوتیدی rs۱۵۱۸۱۰۸ در مبتلایان به هپاتیت B مزمن در سطح آللی و ژنوتیپی طراحی گردید.

روش بررسی

این تحقیق یک مطالعه موردی-شاهدی (case-control) بود که در آن ۱۳۴ نفر مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۱۹ فرد سالم به عنوان گروه کنترل شرکت کردند. نمونه‌ها از میان افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان طالقانی تهران جمع‌آوری شدند. سپس پلی‌مرفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ C/T ژن اینترلوکین ۲۰ در این افراد به روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. از کلیه شرکت کنندگان در این مطالعه رضایت نامه اخذ و در مورد نحوه استفاده از نتایج و داوطلبانه بودن حق شرکت در مطالعه توضیح داده شد.

استخراج DNA:

از افرادی که آزمون الایزای آنها برای بیماری هپاتیت B مزمن مثبت بود، خون دریافت شد که شامل افرادی بودند که HBsAg و Anti-HBcAb آنها به مدت بیش از شش ماه مثبت و میزان ALT آنها بالاتر از دو برابر حد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]

نرمال بود. افراد گروه شاهد بطور تصادفی از میان داوطلبان سالمی که آزمایش الایزای آنها برای هپاتیت B منفی بود انتخاب شدند. سپس از نمونه‌های خون برای استخراج DNA ژنومی به روش اشباع نمکی (salting out) استفاده شد (۱۳).

تعیین ژنوتیپ:

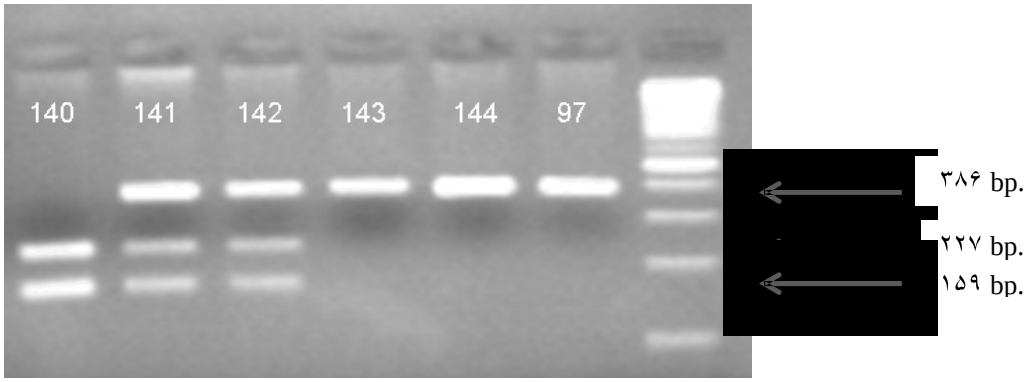
ردیابی محل پلی‌مرفیسم با استفاده از روش واکنش زنجیره پلیمراز (PCR) صورت پذیرفت. به کمک نرم‌افزار Gene Runner و بخش Primer Blast سایت "NCBI" (مرکز ملی اطلاعات زیست فناوری) پرایمرها طراحی شدند. با استفاده از پرایمرهای اختصاصی(F: 5'GCCCAGACAGGTGTATGAGC 3' و R:5'GAGTTATCAAAAGTTAAAGTCA TTG 3') قطعه‌ای از DNA ژنومی که حاوی محل SNP ژن IL-20 بود طی PCR در دستگاه ترموسایکلر (اپندورف، آلمان) در شرایط زیر تکثیر شد. مقدار ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی الگو به مخلوط واکنش حاوی ۲/۵ میکرولیتر بافر ($MgCl_2$-Plus)، ۰/۵ میکرولیتر از مخلوط حاوی ۰/۲ میلی‌مولار از هر dNTP، ۱/۵ واحد آنزیم Taq پلیمراز و ۱۰ پیکو مول از هر پرایمر در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر اضافه گردید. سپس واکنش PCR طبق برنامه زیر انجام شد: واسرشت اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه به دنبال آن ۳۵ چرخه از دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه انجام گردید. سپس به مدت ۱۰ دقیقه دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد جهت تکثیر نهایی اعمال شد. محصول PCR پس از بردن روی ژل آگارز ۳% و مشاهده قطعه ۳۸۶ جفت بازی، توسط آنزیم محدودالاثر ApaLI و طبق پروتکل شرکت سازنده به روش Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) مورد هضم آنزیمی قرار گرفت (جدول۱). این آنزیم ناحیه بین G و T را در توالی ۵' ...G▼TGCAC...۳' برش می‌دهد. محصول هضم آنزیمی نیز روی ژل ۳% آگارز برده و الکتروفورز شد. قطعه تکثیر شده PCR برای این آنزیم دارای یک جایگاه برش است. در افراد با ژنوتیپ TT دو قطعه ۱۵۹ و ۲۲۷ جفت بازی نمایان شد. در افراد با ژنوتیپ هموزیگوت C یک قطعه ۳۸۶ جفت بازی برش نخورده و در هتروزیگوت CTسه قطعه ۳۸۶، ۲۲۷ و ۱۵۹ جفت بازی مشاهده گردید (تصویر ۱). در نهایت برای تأیید نتایج تعیین ژنوتیپ به روش RFLP، درصدی از نمونه‌ها به شکل تصادفی انتخاب و توالی‌یابی شدند. نتایج تعیین توالی مستقیم تایید کننده نتایج حاصل از RFLP بود (تصویر ۲).

جدول۱: آنزیم برش‌دهنده و طول قطعات حاصل از هضم آنزیمی.

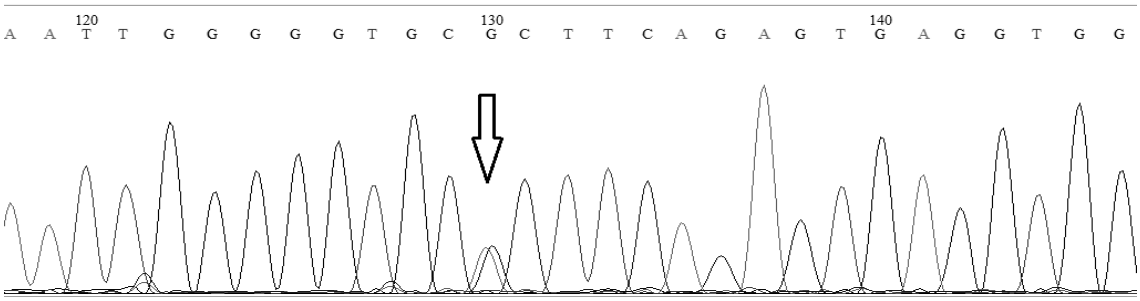
آنزیم	دما	زمان	جایگاه شناسایی و برش	ژنوتیپ	طول قطعات
ApaLI	۳۷ °C	۱۶-۲۰ ساعت	۵'...G▼TGCAC...۳' ۳'...CACGT▲G...۵'	CC	۳۸۶
				CT	۱۵۹-۲۲۷-۳۸۶
				TT	۱۵۹-۲۲۷

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]



تصویر۱: نمونه‌هایی از نتایج هضم آنزیمی(RFLP). در این تصویر باندهای حاصل از برش با آنزیم محدود کننده ApaLI روی ژل ٪۳ نشان داده شده است. نمونه‌ی شماره‌ی ۱۴۰ با ژنوتیپ هموزیگوت TT با طول قطعات ۲۲۷ و ۱۵۹ جفت بازی. ۱۴۱ و ۱۴۲ نمونه‌هایی با ژنوتیپ هتروزیگوت و ۱۴۳، ۱۴۴ و ۹۷، باند حاصل از محصول PCR برش نخورده به طول ۳۸۶ جفت باز. در این ژل از مارکر ۱۰۰ جفت بازی (Fermentas) استفاده شده است.



تصویر۲: نتیجه تعیین توالی مستقیم محصول PCR . قطعه‌ای از توالی ژن IL-20 حاوی جایگاه پلی‌مرفیسم با فلش مشخص شده. حضور ۲ آلل G و A در این ناحیه ۲ پیک روی هم ایجاد کرده است که نشان دهنده ژنوتیپ هتروزیگوت در نمونه مورد آزمایش می‌باشد. برای سکانس از پرایمر معکوس استفاده شد.

روش‌های آماری

داده‌های حاصل از تعیین ژنوتیپ افراد دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS.V19 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی با استفاده از آزمون مربع کای و آنالیز رگرسیون لوجیستیک نیز انجام گرفت.

یافته‌ها

از میان افراد شرکت‌کننده در این تحقیق ۶۸/۶% را مردان و ۵۱/۴% را زنان تشکیل دادند. فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف این پلی‌مورفیسم، CC، CT و TT در ۲ گروه به ترتیب ۶۳/۶%، ۴۹/۳% و ۱۷/۲% در گروه بیماران و ۳۶/۱%، ۴۵/۴ % و ۱۸/۵% در گروه کنترل می‌باشد. توزیع آلل‌های C و T نیز در ۲ گروه به ترتیب ۸۲/۸٪ و ۱۷/۲٪ در بیماران و ۸۱/۵٪ و ۱۸/۵% در گروه کنترل می‌باشد. توزیع ژنوتیپ‌ها به تفکیک جنس در جدول۲ ارائه شده است.

با وجود فراوانی کمتر ژنوتیپ TT در گروه بیماران، این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نشد (P=۰/۸۲۷). به منظور حذف تأثیر جنسیت آنالیز رگرسیون لجیستیک انجام شد که در این حالت نیز اختلاف معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه شاهد و بیمار مشاهده نگردید (جدول۲).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]

جدول۲: فراوانی آلل و ژنوتایپ‌های پلی‌مرفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ C/T در گروه بیماران و کنترل با لحاظ جنسیت.

	هپاتیت B		شاهد		P_{Value}	OR (CI 95%)
	مرد تعدا (درصد)	زن تعداد(درصد)	مرد تعدا (درصد)	زن تعداد(درصد)		
ژنوتیپ						
CC	(۳۴/۲)۲۶	(۳۲/۸)۱۹	(۳۴)۱۶	(۳۷/۵)۲۷		
TC	(۴۷/۴)۳۶	(۵۱/۷)۳۰	(۴۴/۷)۲۱	(۴۵/۸)۳۳	/۵۸۱	/۸۵۶ (/۴۹۳- ۱/۴۸۶)
TT	(۱۸/۴)۱۴	(۱۵/۵)۹	(۲۱/۳)۱۰	(۱۶/۷)۱۲	/۹۹۸	۱/۰۰۱ (/۴۸۸- ۲/۰۵۴)
آلل						
C	(۸۱/۶)۶۲	(۸۴/۵)۴۹	(۷۸/۷)۳۷	(۸۳/۳)۶۰		
T	(۱۸/۴)۱۴	(۱۵/۵)۹	(۲۱/۳)۱۰	(۱۶/۷)۱۲	/۳۳۲	۱/۰۹۵ (/۵۷۴- ۲/۰۸۶)

بحث

در بین افراد یک جامعه فرم‌های متنوع بالینی از عفونت هپاتیت B بروز می‌کند. فرد می‌تواند ویروس را از بدن خارج کند، بدین معنا که در ۹۵٪ از موارد عفونت با ویروس هپاتیت B در افراد بالغ، پاکسازی ویروسی در بدن به صورت خود به خودی اتفاق می‌افتد. ناتوانی در پاکسازی ویروس منجر به عفونت مزمن می‌شود (۱۴). فاکتورهای ژنتیکی و ایمنی میزبان نقش بسزائی در چگونگی بیماری‌زایی یک ویروس دارند. هر تغییر ژنتیکی می‌تواند در عملکرد عامل‌های ایمنی فرد علیه هپاتیت B اثرگذار باشد و منجر به تفاوت در شدت و کیفیت پاسخ ایمنی میزبان گردد که با نتیجه عفونت HBV مرتبط است (۱۵).

سیتوکین‌ها نقش مهمی در دفاع بدن علیه عفونت‌های ویروسی بر عهده دارند و به صورت مستقیم از طریق مهار همانندسازی ویروسی و همچنین به صورت غیرمستقیم از طریق تعیین پاسخ ایمنی مناسب این نقش را ایفا می‌کنند. در صورت بروز پاسخ التهابی علیه ویروس، سیتوکین‌ها می‌توانند باعث آسیب‌های کبدی شوند. برای شروع یک پاسخ ایمنی مؤثر در عفونت حاد، آزادسازی سیتوکین‌های تیپ ۱ اتفاق می‌افتد. سیتوکین‌های آزادشده توسط سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ نیز در مهار تکثیر HBV نقش مهمی دارند (۹). در صورتی که پاسخ حاد مؤثر نباشد، هپاتیت B مزمن می‌شود. در این حالت پاسخ التهابی کمتر از حد مطلوب خواهد بود که در مدت زمان طولانی، عفونت مزمن به فیبروز کبدی می‌انجامد. بنابراین سیتوکین‌ها نقش مهمی را در کنترل همانندسازی ویروسی و در تنظیم پاسخ‌های ایمنی دارند (۱۴).

IL-20 از خانواده‌ی سیتوکین‌های IL-10 می‌باشد که فعالیت پیش‌التهابی آن به تازگی مشخص شده است (۸). میزان بیان ژن IL-20 در تنظیم سیستم ایمنی بدن در عفونت به HBV دخالت دارد و پلی‌مرفیسم در این ژن ممکن است در مزمن شدن بیماری نقش داشته باشد. با بررسی توالی‌های کدکننده IL-20 آن را در سیتوکین‌های کلاس II و به علت همولوژی بالای اسیدهای آمینه‌اش با IL-10 آن را در خانواده IL-10 قرار می‌دهند (۱۲و ۹). به علت شباهت زیاد، اینترلوکین‌های این خانواده رسپتورهای مشترک دارند (۱۶). IL-10 در اصل به عنوان یک سیتوکین ضد التهابی با فعالیت‌های تعدیل‌کنندگی پاسخ ایمنی شناخته شده است در حالی که تصور می‌شود IL-20 بیشتر فعالیتش منحصر به بافت‌ها (Tissue specific)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]

باشد (۱۸و ۱۷). از آنجایی که IL-20 رسپتورهای مشترکی با دیگر سیتوکین‌های خانواده IL-10 دارد، این تصور وجود دارد که در فعالیت‌های بیولوژیکی نیز اشتراکاتی وجود داشته باشد (۱۶و ۸).

در انسان IL-20 باعث القای IL-6 و TNFα در مونوسیت‌ها و القای بیان فاکتور رشد کراتینوسیت‌ها و القای تیروزین پروتئین کیناز پروتوانکوژن ROS در سلول‌های T $CD8^+$ شده و به عنوان یک سیتوکین پیش‌التهابی زودهنگام شناخته می‌شود(۶). همچنین IL-20 مانند IL-10 به عنوان تنظیم‌کننده تعادل Th1/Th2 عمل می‌کند که در رابطه با عفونت هپاتیت B برای پاکسازی بدن از ویروس لازم است پاسخ ایمنی فرد به سمت Th1 پیشروی کند (۱۴). بیان بیش از اندازه IL-20 باعث تمایزات پوستی از جمله براق شدن و چروک خوردگی پوست در موش‌های تراریختی و باعث مرگ موش‌های تازه متولد شده می‌شود که علت مرگ، نقص در سد دفاعی پوستی می‌باشد (۸). در انسان IL-20 باعث تحریک سلول‌های ایمنی پوست شده و منجر به تکثیر و تمایز غیرطبیعی کراتینوسیت‌ها و در نهایت پسوریازیس می‌شود (۲۱-۱۹). از طرفی ظهور علائم بیماری پسوریازیس یکی از عوارض جانبی درمان با اینترفرون α در بیماران هپاتیت B مزمن گزارش شده است (۲۲).

این فرض وجود دارد که تغییرات ژنتیکی از جمله پلی‌مرفیسم در ناحیه ژن IL-20 می‌تواند بر بیان و عملکرد مولکول‌های آن اثر گذاشته و پاسخ ایمنی سلولی اولیه علیه آلودگی ویروسی را تحت تأثیر قرار دهد. با این حال یافته‌های این مطالعه که تا امروز اولین بررسی گزارش شده در ایران می‌باشد، بیانگر عدم همبستگی پلی‌مرفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ با خطر ابتلا به عفونت مزمن هپاتیت B در جمعیت مورد مطالعه بود.

در ارتباط با این پلی‌مرفیسم بطور کلی پژوهش‌های بسیار اندکی صورت گرفته است. تنها مطالعه مشابه که به ارتباط این پلی‌مرفیسم و هپاتیت B پرداخته است در آمریکا توسط Truelove و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی دو جمعیت سفیدپوستان و سیاه‌پوستان آمریکا (آفریقایی‌تبارهای آمریکائی) انجام گرفته است. در جمعیت سیاه‌پوستان آمریکا بین واریانت‌های این SNP و بیماران هپاتیت B ارتباط معنی‌داری مشاهده شد، در حالیکه این اختلاف در جمعیت سفیدپوستان آمریکا معنی‌دار نگردید. فراوانی آلل T در جمعیت سفیدپوستان آمریکا در هر ۲ گروه بیمار و شاهد ۶۹٪ گزارش شد که با ۱۸٪ حاصل از نتایج مطالعه ما همخوانی نداشت. طبق یافته آنان در جمعیت سیاه‌پوستان آمریکا هتروزیگوت‌ها در پلی‌مرفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ به عفونت HBV حساس ترند (۲).

مطالعات اندکی نیز بر دیگر بیماری‌های عفونی وابسته به ایمنی سلولی و ارتباط آنها با پلی‌مرفیسم‌های IL-20 انجام شده است. مثلاً در مطالعه مشابهی که توسط Yamamoto در سال ۲۰۱۳ انجام گرفت، نقش پلی‌مرفیسم‌های ژن IL-20 در بیماران کولیت اولسراتیو (Ulcerative Colitis) در جمعیت مکزیک بررسی گردید. طبق نتایج این مطالعه کاهش معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپی پلی‌مرفیسم rs1815108 ژن IL-20 در دو گروه بیماران کولیت اولسراتیو و کنترل مشاهده گشت (۲۳). در پژوهش دیگری نقش کنترلی IL-20 در فرآیند بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis) گزارش شد. بیماران روماتوئید میزان بیشتری IL-20 در Synovial Fluid بیان می‌کنند (۲۵و ۲۴). در سال ۲۰۱۱ Ermers و همکاران پلی‌مرفیسم‌های تک نوکلئوتیدی سیتوکین‌های خانواده IL-10 از جمله IL-20 را برای بررسی ارتباط با Recurrent Wheeze After Respiratory Syncytial Virus Bronchitis مطالعه کردند. نتایج بیانگر ارتباط تفاوت‌های ژنتیکی IL-20 با بیماری مجاری تنفسی در کودکان بود (۲۵). در سال ۲۰۱۳، Kordi و همکاران ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مرفیسم‌های ژن IL-20 و پیشرفت بیماری vesicoureteral reflux گزارش کردند (۲۶). در مطالعه‌ی Oleksyk ارتباط واریانت‌های

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]

IL-20 با بهبودی هپاتیت C در جمعیت آفریقایی تبارهای آمریکا بررسی شد (۲۷). Traks و همکاران در سال ۲۰۰۸ ارتباط هاپلوتیپی اینترلوکین‌های خانواده IL-10 را با Disorder Major Depressive گزارش کردند در حالیکه ارتباط هیچیک از ژنوتیپ‌ها به صورت جداگانه معنی‌دار نبودند (۲۸). در مطالعه Maiorino در سال ۲۰۰۹ ارتباط IL-20 و چاقی در زنان بررسی شد. بر اساس نتایج بدست آمده، با در نظر گرفتن این موضوع که افزایش وزن یا چاقی به عنوان یک حالت پیش‌التهابی تلقی می‌شود میزان IL-20 در زنان چاق بیشتر بود و با کاهش وزن میزان آن نیز کاهش یافته بود (۲۹). همچنین مطالعات گسترده‌ای بر روی ارتباط IL-20 و التهابات پوستی و بیماری پسوریازیس صورت گرفته است که بیانگر وجود چنین ارتباطی است (۳۳-۳۰و ۲۱-۱۹). ژنوتیپ CT این پلی‌مرفیسم با کاهش حساسیت به پسوریازیس در جمعیت استونی مرتبط است.

در مطالعه حاضر توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مرفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ ژن IL-20 در ۲ گروه شاهد و بیمار مقایسه گردید. نتایج نشانگر فراوانی بیشتر ژنوتیپ CT در مبتلایان به هپاتیت B بود، که این موضوع با یافته‌های برخی از بررسی‌های پیشین هم‌راستا می باشد. مطالعه دیگری نیز در جمعیت ایران در زمینه بررسی ارتباط این پلی‌مرفیسم با بیماری هپاتیت C توسط اربابی و همکاران در سال ۲۰۱۳ صورت گرفت. در این مطالعه احتمال ابتلای عفونت هپاتیت C در افراد با ژنوتیپ هتروزیگوت CT تقریباً ۲ برابر بیشتر از افراد با ژنوتیپ CC گزارش شد (۳۴). همچنین فراوانی آلل T در ۲ گروه شاهد و بیمار به ترتیب ۰/۴% و ۹/۵% اعلام شد و این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار گردید که در مقایسه با یافته‌های مطالعه حاضر مغایرت وجود دارد.

ناهمخوانی در نتایج بررسی‌های متفاوت در چنین مطالعاتی می‌تواند به علت اثرگذاری دیگر ژن‌ها یا دیگر پلیمرفیسم‌های ژن IL-20 بر پیشرفت بیماری هپاتیت B باشد. از طرفی در این قبیل مطالعات که به بررسی ارتباط ژنتیکی با یک بیماری پرداخته می‌شود، فاکتورهای متعددی می‌توانند بر نتایج مطالعه اثر گذاشته که از آن دست می‌توان به فاکتورهای اپیدمیولوژیکی و جغرافیایی و همچنین پیش زمینه‌های محیطی افراد شرکت‌کننده در مطالعه اشاره کرد، از جمله مصرف دخانیات یا کاهش شاخص توده بدنی، که تصور می‌شود بر میزان بیان IL-20 و در نتیجه احتمال پیشروی عفونت هپاتیت B اثر گذار باشند. از آنجا که عفونت با ویروس هپاتیت B یک بیماری چندعاملی به حساب می‌آید بررسی ارتباط یک SNP واحد نمی‌تواند اطلاعات زیادی در اختیار ما قرار دهد. لذا آنالیزهای هاپلوتیپی در چنین مواردی پیشنهاد می‌شود.

همان‌گونه که پیشتر ذکر شد، ژن IL-20 واجد جایگاه‌های متعدد پلی‌مرفیسم می‌باشد و فراوانی هر پلی‌مرفیسم در جمعیت‌ها و اقوام مختلف متفاوت است. پیشنهاد می‌شود جهت حصول نتایج دقیق‌تر، بررسی‌های گسترده‌تری با تعداد نمونه‌های بیشتر و در گروه‌های جمعیتی متفاوت و همچنین بر روی پلی‌مرفیسم‌های دیگر این ژن صورت گیرد. درک بهتر فرآیندهای ایمونولوژیکی و فاکتورهای ژنتیکی تاثیرگذار بر پاسخ‌های ایمنی از جمله پلی‌مرفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی می‌توانند در پیش‌آگهی از هپاتیت B، پیش‌گیری از عوارض و درمان مؤثرتر آن نقش داشته باشد.

نتیجه‌گیری

بررسی های بعمل آمده نشان داد که همبستگی بین پلی‌مورفیسم rs۱۵۱۸۱۰۸ ژن اینترلوکین ۲۰ و عفونت با HBV وجود ندارد و همچنین این پلی مورفیسم در پیشرفت بیماری به سمت مزمن شدن نیز نقشی ایفا نمی نماید و بنابراین نمی‌توان از آن به عنوان یک فاکتور ژنتیکی مرتبط با نتیجه عفونت HBV استفاده نمود.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]

تشکرو قدردانی

نویسندگان بر خود لازم میدانند از همکاران محترم مرکز تحقیقات گوارش و کبد ، به ویژه آقایان یاسین حاتمی و مهدی طلوعی مقدم و خانمها مریم متانی بورخیلی و فرحناز جباریان برای همکاری ایشان در نمونه گیری و جمع‌آوری داده ها، صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

Reference

1. Liver Eaftsot. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology2012;57:167-85.
2. Truelove AL, Oleksyk TK, Shrestha S, Thio CL, Goedert JJ, Donfield SM, et al. Evaluation of IL10, IL19 andIL20 gene polymorphisms and chronic hepatitis B infection outcome. International Journal of Immunogenetics2008;35:255-64.
3. Mohebbi SR, Sanati A, Cheraghipour K, Nejad MR, Shalmani HM, Zali MR. Hepatitis C and hepatitis B virus infection: epidemiology and risk factors in a large cohort of pregnant women in Lorestan, West of Iran. Hepatitis Monthly2011;11:736-39.
4. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. Gut 2012;61:i6-i17.
5. Azimzadeh P, Romani S, Mirtalebi H, Reza Fatemi S, Kazemian S, Khanyaghma M, et al. Association of co-stimulatory human B-lymphocyte antigen B7-2 (CD86) gene polymorphism with colorectal cancer risk. Gastroenterology & Hepatology from Bed to Bench 2013;6: 86-91.
6. Oral HB ,Kotenko SV, Yılmaz M, Mani O, Zumkehr J, Blaser K, et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 andIL-26. European Journal of Immunology2006;36:380-8.
7. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. Annual Review of Immunology2011;29:71-109.
8. Blumberg H, Conklin D, Xu W, Grossmann A, Brender T, Carollo S, et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. Cell 2001;104:9-19.
9. Sabat R. IL-10 family of cytokines. Cytokine & Growth Factor Reviews2010;21:315-24.
10. 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. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2008;121:1108-11.
11. Chiu YS, Wei CC, Lin YJ, Hsu YH, Chang MS. IL-20 and IL-20R1 antibodies protect against liver fibrosis. Hepatology. 2014; 60:1003-14.
12. Fickenscher H, H?r S, Küpers H, Knappe A, Wittmann S, Sticht H. The interleukin-10 family of cytokines. Trends in Immunology 2002;23:89-96.
13. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Research1988;16:1215.
14. Koziel MJ.Cytokines in viral hepatitis. Seminars in liver disease; 1999;19:157-69.
15. Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. The American Journal of Gastroenterology 2002;97:2086-92.
16. Wegenka UM. IL-20: biological functions mediated through two types ofreceptor complexes. Cytokine & Growth Factor Reviews2010;21:353-63.
17. Rich BE, Kupper TS. Cytokines: IL-20—a new effector in skin inflammation. Curr Biol 2001;11:R531-R4.
18. Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, et al. Decreased IL-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis. Arthritis & Rheumatology. 2014;66:1636-47.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]

19. Kingo K, Koks S, Nikopensius T, Silm H, Vasar E. Polymorphisms in the interleukin-20 gene: relationships to plaque-type psoriasis. Genes and Immunity2004;5:117-21.
20. Sa SM, Valdez PA, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L, et al. The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis. The Journal of Immunology 2007;178:2229-40.
21. Koks S, Kingo K, R?tsep R, Karelson M, Silm H, Vasar E. Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and-20 genes: relationship to plaque-type psoriasis. Genes and Immunity 2004;5:62-67.
22. Seçkin D, Durusoy C, Şahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. Pediatric Dermatology 2004;21:577-9.
23. Yamamoto-Furusho JK, De-Le?n-Rend?n JL, de la Torre MG ,Alvarez-Le?n E, Vargas-Alarc?n G. Genetic polymorphisms of interleukin 20 (IL-20) in patients with ulcerative colitis. Immunology Letters2013;149:50-3.
24. Hsu YH, Li HH, Hsieh MY, Liu MF, Huang KY, Chin LS, et al. Function of interleukin-20 as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis. Arthritis & Rheumatism 2006;54:2722-33.
25. Ermers MJ, Janssen R, Onland-Moret NC, Hodemaekers HM, Rovers MM, Houben ML, et al. IL-10 family member genes IL-19 and IL-20 are associated withrecurrent wheeze after respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatric Research 2011;70:518-23.
26. Kordi-Tamandani DM, Sadeghi-Bojd S, Torkamanzehi A. IL-19 and IL-20 genes polymorphisms and haplotype analysis in a vesicoureteral reflux population. Human Immunology2013;74:131-4.
27. Oleksyk T, Thio C, Truelove A, Goedert J, Donfield S, Kirk G, et al. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes in the IL-10 region associated with HCV clearance. Genes and Immunity 2005;6:347-357.
28. Traks T, Koido K, Eller T, Maron E, Kingo K, Vasar V, et al. Polymorphisms in the interleukin-10 gene cluster are possibly involved in the increased risk for major depressive disorder. BMC Medical Genetics2008;9:111.
29. Maiorino MI, Schisano B, Di Palo C, Vietri MT, Cioffi M, Giugliano G, et al. Interleukin-20 circulating levels in obese women: effect of weight loss. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2010;20:180-5.
30. Koks S, Kingo K, Vabrit K, R?tsep R, KarelsonM, Silm H, et al. Possible relations between the polymorphisms of the cytokines IL-19, IL-20 and IL-24 and plaque-type psoriasis. Genes and Immunity2005;6:407-15.
31. Otkjaer K, Kragballe K, Funding AT, Clausen J, Noerby P, Steiniche T, et al. The dynamics of gene expression of interleukin-19 and interleukin-20 and their receptors in psoriasis. British Journal of Dermatology 2005;153:911-8.
32. Wolk K, Haugen HS, Xu W, Witte E, Waggie K, Anderson M, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of theepidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-γ are not. Journal of Molecular Medicine 2009;87:523-36.
33. Wolk K, Witte E, Warszawska K, Schulze-Tanzil G, Witte K, Philipp S, et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: A novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. European Journal of Immunology2009;39:3570-81.
34. Arbabi-Aval E, Mohebbi SR, Rostami F, Habibi M, Vahedi M, Almasi S, et al. Study of association between interleukin 20 polymorphism (rs1518108) and chronic hepatitis C infection. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences 2013;15:35-8.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-24]

[DOI: 10.22102/20.2.15]