تحقیقی

فراوانی پلی‌مورفیسم ژن PDCD1.3 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس منتشر

یوسف خنجری[۱]، دکتر علیجان تبرائی*[۲]، دکتر مرتضی اولادنبی[۳]، دکتر نفیسه عبدالهی[٤]

۱- کارشناس ارشد ویروس شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۳- استادیار، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، دانشکده فناوری نوین، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ٤- استادیار، فوق تخصص روماتولوژی، مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف : *پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی که به میزان بالا در سطح سلول‌های T بیان می‌شود؛ نقش مهمی دارند. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی پلی مورفیسم ژن PDCD1.3 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس منتشر (systemic lupus erythematosus: SLE) انجام شد.*

روش بررسی : *این مطالعه مورد - شاهدی روی ۷٦ بیمار مبتلا به SLE و ٥٦ فرد غیرمبتلا به SLE انجام شد. پس از استخراج DNA ژنومی، فراوانی پلی‌مورفیسم PDCD1.3 به‌وسیله واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز و روش توالی‌یابی ارزیابی شد.*

یافته‌ها : *بین فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در rs11568821 ناحیه اینترون ٤ ژن PDCD1.3 در دو گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی‌داری یافت شد (P<۰/۰٥). آلل A و ژنوتیپ AG در گروه مورد (۵/۹ درصد) نسبت به گروه شاهد (۰/۰۹ درصد) فراوانی بیشتری نشان داد (P<۰/۰٥). بین یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی با فراوانی ژنوتیپ‌ها ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشد.*

نتیجه‌گیری : *پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ناحیه اینترون ٤ ژن PDCD1.3 و rs11568821 می‌تواند به عنوان یک عامل ژنتیکی در ابتلا به SLE نقش داشته باشد.*

کلید واژه‌ها : *لوپوس اریتماتوس منتشر ، PDCD1.3 ، توالی یابی ، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز ، پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی*

* نویسنده مسؤول : دکتر علیجان تبرائی ، پست الکترونیکی tabarraei@goums.ac.ir

نشانی : گرگان ، کیلومتر ۲ جاده گرگان به ساری ، مجموعه آموزش عالی دانشگاه علوم پزشکی گلستان (شادروان فلسفی)، دانشکده پزشکی گروه میکروب شناسی، تلفن ۳۲٤۲۱٦٥٦-۰۱۷، نمابر ۳۲٤٤۰۲۲٥

وصول مقاله : ۱۳۹٥/۱۱/۱٦ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹٦/٦/٦ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹٦/٦/۲۷

دکتر علیجان تبرائی https://orcid.org/0000-0002-8167-5469

مقدمه

لوپوس اریتماتوس منتشر (systemic lupus erythematosus: SLE) یک بیماری خودایمنی است که در نتیجه رسوب کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای و اتوآنتی‌بادی‌ها علیه اجزای مختلف سلول، علایم بالینی متعددی در این بیماران ایجاد می نماید (۱). این بیماری دارای بیشترین تنوع علایم بالینی و سرولوژیکی در بین بیماری‌های خود ایمنی مزمن است (۲). SLE با اتیولوژی ناشناخته است که به دلیل شیوع بالا در کشور ما مورد توجه است (۳). مطالعات مختلفی نقش عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی را در بروز SLE نشان داده‌اند (۴). بروز SLE در جهان به ازای هرصدهزار نفر بین ۷/۶-۲ نفر در سال تخمین زده می‌شود (۵). سل یکی از علل تب در بیماران مبتلا بهSLE تحت درمان با کورتیکواستروئید است (۶). شیوع این بیماری در زنان بیشتر از مردان و در سنین مختلف دارای تظاهرات بالینی و شدت متفاوت است (۵).

اختلال در بیان گیرنده‌های مهاری بر سطح لنفوسیت‌ها، ازعوامل ایجاد اختلال در تنظیم پاسخ مناسب لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های خودی و زمینه‌ساز بیماری‌های خودایمنی است. ژن مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (Programmed Cell Death1: PDCD1) یکی از گیرنده‌های مهاری عضو خانواده CD28 است که بر روی سطح لنفوسیت B، لنفوسیت T و ماکروفاژها بیان می‌شود و به‌طور طبیعی در تحمل به سلول‌های خودی و جلوگیری از پاسخ بیش از حد لنفوسیت‌ها نقش دارد (۷). این پروتئین توسط ژن PDCD1 که بر روی کروموزوم شماره ۲ و در ناحیهq37.3 قرارگرفته؛ کد می‌شود (۸). بیش از ۳۰ جایگاه پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در نواحی مختلف این ژن شامل پروموتر، اگزون و اینترون شناسایی شده و ارتباط آنها با بروز بیماری‌های مختلف مرتبط با سیستم ایمنی نظیر اسپوندلیت آنکیلوزان، SLE، اسکلروز متعدد و بیماری‌های عفونی از جمله هپاتیت B و هپاتیت C مطالعه شده است (۴و۱۲-۹).

در ناحیه اینترون۴ ژن PDCD1 یک پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در جایگاهG>A ۷۱۴۶ وجود دارد که مطالعات نشان داده‌اند حضور نوکلئوتید A در این جایگاه، منجر به اختلال در اتصال عوامل رونویسی مانند RUNX-1 شده و می‌تواند در تنظیم بیان ژن و استعداد ابتلا به SLE اثرگذار باشد (۱۳). علاوه براین، ارتباط این تغییر ژنتیکی با تظاهرات بالینی SLE از جمله نفریت لوپوسی و سطح اتوآنتی‌بادی بیماران در جمعیت‌های مختلف بحث‌برانگیز بوده و در دو مطالعه کوهورت به‌طور جداگانه در سوئد، ارتباط آلل A در این جایگاه با نفریت لوپوسی نشان داده شده است (۱۴و۱۵). علاوه بر این، در برخی مطالعات نیز نقش محافظتی برای این آلل در مقابل اتوآنتی‌بادی‌ها قایل شده‌اند (۱۶). این مطالعه به منظور تعیین فراوانی پلی‌مورفیسم ژن PDCD1.3 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس منتشر انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد – شاهدی روی ۷۶ بیمار مبتلا به SLE و ۵۶ فرد غیرمبتلا به SLE در محدوده سنی ۱۳/۴۹±۳۸/۱ سال از بین سه قومیت ترکمن، سیستانی و فارس مراجعه کننده به بیمارستان شهیدصیادشیرازی گرگان در بهار ۱۳۹۵ انجام شد. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق (IR.GOUMS.REC.1395.106) دانشگاه علوم پزشکی گلستان قرار گرفت. آزمودنی ها فرم رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه را تکمیل نمودند.

معیار ورود به مطالعه گروه مورد شامل تطابق با ۱۱ معیار SLE طبقه‌بندی American College of Rheumatology و معاینات بالینی پزشک متخصص بود. معیار ورود به مطالعه گروه شاهد عدم ابتلا به SLE بود. معیار عدم ورود به مطالعه در گروه شاهد وجود هرگونه بیماری خودایمنی در فرد و خانواده وی و در گروه مورد عدم تایید پزشک متخصص بود.

از شرکت کنندگان در مطالعه ۵ میلی‌لیتر خون کامل حاوی ماده ضد انعقاد EDTA گرفته شد. با استفاده از کیت Macherey-Nagel (Duren, Germany) DNA ژنومی افراد استخراج و برای بررسی صحت استخراج بر روی ژل آگاروز ۱/۵درصد بارگذاری گردید.

با استفاده از یک جفت پرایمر از مطالعات قبلی (۱۵) و واکنش زنجیره پلی‌مراز ناحیه ۷۱۴۶ ژن PD1 تکثیر گردید. توالی پرایمر مستقیم ACAATAGGAGCCAGGCGCA و توالی پرایمر معکوس GGGTCCTCCTTCTTTGAGG بود.

مخلوط واکنش زنجیره پلی‌مراز شامل موارد زیر بود.

بافر 1X با حجم ۲/۵ میکرولیتر، MgCl2 با غلظت ۲ میلی‌مولار با حجم ۲ میکرولیتر، dNTP با غلظت ۰/۲ میلی‌مولار با حجم ۰/۵ میکرولیتر، پرایمر مستقیم و معکوس با غلظت ۱۰ پیکومول با حجم یک میکرولیتر، آنزیم Taq ۱/۵ واحد و نمونه DNA با غلظت حدود ۱۰۰ نانوگرم در حجم ۲ میکرولیتر که در نهایت با آب مقطر به حجم ۲۵ میکرولیتر رسانده شد.

شرایط دمایی واکنش به شرح زیر انجام گردید.

یک چرخه واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۵ چرخه شامل مرحله واسرشت در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ ثانیه، مرحله اتصال در دمای ۶۱ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ ثانیه، مرحله طویل‌سازی در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ ثانیه و در نهایت مرحله طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه بود. پس از الکتروفروز محصول واکنش زنجیره پلی‌مراز، هر نمونه با استفاده از دستگاه genetic analyzer 3130xlABI تعیین توالی شد. در نهایت با نرم‌افزار Codon Code Aligner 6.0.2 نتایج توالی‌یابی مورد آنالیز قرار گرفت.

داده ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 تجزیه و تحلیل شدند. برای بررسی رابطه متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای و آزمون دقیق فیشر و برای اندازه‌گیری خطر نسبی از رگرسیون لجستیک و برآورد فاصله‌ای ۹۵ درصد استفاده شد. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی، با توجه به این که در هیچیک از متغیرها شرایط نرمالیتی برقرار نبود؛ از آزمون ناپارامتری کروسکال والیس استفاده گردید. سطح معنی داری آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

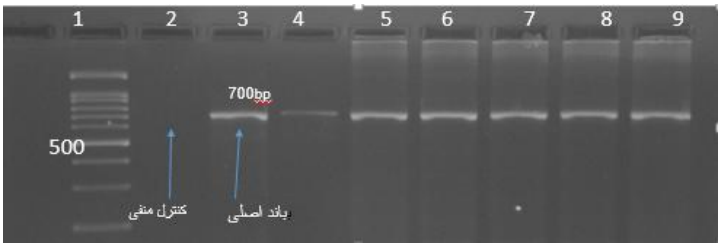
محصول واکنش زنجیره پلی‌مراز الکتروفروز شده در شکل یک و تعیین توالی در شکل ۲ نشان داده شده است. فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs11568821 در گروه های مورد و شاهد در جدول یک آمده است.

جدول ۱ : توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس منتشر و افراد غیرمبتلا به لوپوس اریتماتوس منتشر مراجعه کننده به بیمارستان شهیدصیادشیرازی گرگان (۱۳۹۵)

		گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	p-value
ژنوتیپ	GG	۶۷ (۸۸/۲)	۵۵ (۹۸/۲)	۰/۰۴۴
	AG	۹ (۱۱/۸)	۱ (۱/۸)	
آلل	G	۱۴۳ (۹۴/۱)	۱۱۱ (۹۹/۰۱)	۰/۰۴۸
	A	۹ (۵/۹)	۱ (۰/۰۹)	

ژنوتیپ AA در هیچ‌کدام از افراد مشاهده نشد. فراوانی ژنوتیپ AG در گروه مورد نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر بود و فراوانی ژنوتیپ GG در گروه شاهد نسبت به گروه مورد فراوانی بیشتری داشت (P=۰/۰۴۴) (جدول یک). در این پلی‌مورفیسمتک نوکلئوتیدی، فراوانی آلل A در گروه مورد به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۴۸) (جدول یک).

آنالیز ارتباط آلل PD1.3A با علایم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به SLE انجام شد و هیچگونه ارتباط



شکل ۱ : ۷ نمونه مبتلا به لوپوس لوپوس اریتماتوس در داخل چاهک شماره ۳ تا ۹، به همراه کنترل منفی و lader 100 bp

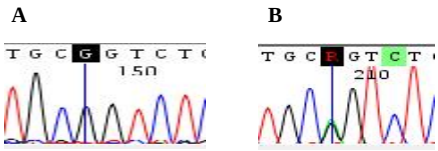
جدول ۲ : میانگین و انحراف معیار نتایج آزمایشگاهی بیماران با ژنوتیپ PD1.3

	Anti-dsDNA		Myeloperoxidase		Anti-neutrophil cytoplasmic antibody		Antinuclear Antibody		complement hemolysis 50%	
	میانگین و انحراف معیار	میانه	میانگین و انحراف معیار	میانه	میانگین و انحراف معیار	میانه	میانگین و انحراف معیار	میانه	میانگین و انحراف معیار	میانه
ژنوتیپ	۱۴۴/۶۱±۳۷/۱۲۳	۶۰	۱/۴۴±۰/۴۸	۰/۴۸	۱۱/۰۸±۴/۰۹	۲/۲	۷/۷۱±۴/۶۶	۳/۷۵	۹۷/۵۹± ۲۲/۲۵	۵۶
AG	۱۴۰/۱۳۱±۳۱±۳۲	۹۹/۱	۱/۷۷±۰/۹۸	۱/۴	۱۱/۸۵±۳/۲۷	۲/۲۵	۴/۷۳±۰/۴	۴/۵	۲۶/۵۷± ۱۴/۳۷	۵/۵۳
GG	۱۴۷/۴۲±۱۲۰/۸۲	۵۸/۵	۱/۳۷±۰/۲۹	۱/۳	۵۸/۴±۶۵/۱	۲/۲	۴/۸±۰/۶۴	۲/۵	۵۷/۶۰±۸/۲۳	۵۶
p-value	۰/۳۱۰		۰/۲۴۸		۰/۶۶۵		۰/۳۴۲		۰/۷۶۷	

جدول ۳ : ارتباط ژنوتیپ PD1.3 بیماران با مشخصات جمعیتی

rs۱۱۵۶۸۸۲۱	جنسیت		قومیت		سن (سال)	
بیماران مبتلا به لوپوس	مرد	زن	فارس و سیستانی	ترکمن	میانگین و انحراف معیار	میانه
ژنوتیپ AG	–	۹نفر	۸نفر	۱نفر	۳۴/۸۹±۱۱/۸۶	۳۵
ژنوتیپ GG	۵نفر	۶۲نفر	۴۹	۱۸نفر	۳۸/۵۵±۱۳/۶۵	۳۷
جمع	۷۶نفر		۷۶نفر		–	
p-value	۰/۵۲۳		۰/۴۳۶		۰/۶۶۴	

معنی‌داری یافت نشد. در گروه بیماران ژنوتیپ AG به‌طور غیرمعنی‌داری در جنس زن و بیشتر در قومیت فارس مشاهده شد (جدول‌های ۲و۳).



شکل ۲ : (A) ژنوتیپ GG ، (B) ژنوتیپ AG در بیماران مبتلا به لوپوس لوپوس اریتماتوس

بحث

مطالعات متعددی برای یافتن ارتباط زمینه ژنتیکی ابتلا به SLE و علت این تنوع بر روی ژن‌های مختلف صورت گرفته است. یکی از این نواحی، بازوی بلند کروموزوم شماره ۲ است که پلی‌مورفیسم‌های ژن PDCD1 در این ناحیه، با بیماری‌های خودایمنی ارتباط دارد (۱۷). در این ناحیه یک پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی PD1.3A وجود دارد که برای اولین بار توسط Prokunina و همکاران شناسایی (۱۸) و ارتباط آن با بیماری SLE در سال ۲۰۰۷ گزارش شد (۱۹). این پلی‌مورفیسم می‌تواند بر جایگاه اتصال عوامل رونویسی از جمله RUNX1 و نیز بیان پروتئین PDCD1 مؤثر باشد (۱۸). با توجه به اهمیت نقش PDCD1 در تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی، تغییر در بیان این ژن می‌تواند در ایجاد لنفوسیت‌های خودواکنشگر و آسیب‌های بافتی در بیماری SLE اثرگذار باشد (۲۰). ارتباط آلل PDCD1.3A با سایر بیماری‌های خودایمنی مانند اسپوندلیت آنکیلوزان، اسکلروز متعدد و عفونت‌های ویروسی مانند HCV و HIV مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱و۲۳-۲۱). ارتباط آلل A این پلی‌مورفیسم با استعداد ابتلا به SLE در سوئد، ایسلند، مکزیکو در نژاد سفید پوست قفقازی گزارش شده است (۱۳). با این حال، این ارتباط در جمعیت‌های دانمارک، فنلاند، اسپانیا و برزیل دیده نشده است (۱۴).

در مطالعه حاضر، ژنوتیپ AA این پلی‌مورفیسم در هیچیک از گروه‌های مورد وشاهد مشاهده نشد که با مطالعه Chua و همکاران در مالزی (۲۴) و محمودی و همکاران در ایران (۲۵) که هر دو در زمینه SLE بود؛ نتایج یکسانی داشت. در سایر مطالعات در ایران نیز فراوانی این ژنوتیپ کمتر از ۲ درصد گزارش شده است که نادر بودن این ژنوتیپ در جمعیت ایران را نشان می‌دهد (۱۲). فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت AG در بیماران مبتلا به SLE در مقایسه با افراد سالم به‌صورت معنی‌داری بیشتر بود (۱۱/۸ درصد در مقابل ۱/۸

درصد). در مطالعه محمودی و همکاران با این که ژنوتیپ AG در افراد بیمار فراوانی بیشتری نسبت به افراد سالم داشت؛ اما ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۲۵). ژنوتیپ GG در مطالعه حاضر مشابه اکثر مطالعات در این زمینه، در افراد سالم فراوانی بیشتری داشت. به‌طور کلی در مطالعه حاضر فراوانی آلل A در افراد بیمار سازگار با مطالعات مکزیک و برخی از جمعیت‌های اروپا معنی‌دار بود (۱۹). در ایران ارتباط این آلل با اختلالات خود ایمنی گزارش شده است؛ اما در ارتباط با لوپوس فقط مطالعه محمودی و همکاران (۲۵) و مطالعه حاضر انجام شده است. علاوه بر این مطالعات زیادی به دنبال یافتن ارتباط این آلل با تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در بیماران SLE انجام شده است (۴و۲۴).

در مطالعات انجام شده بر روی جمعیت‌های مختلف، تفاوت در شیوع و علایم بالینی با تنوع در قومیت‌ها ارتباط داشته است. برای مثال در بین سیاه پوستان آمریکایی در مقایسه با آمریکای لاتین، خطر ابتلا به نفریت لوپوسی نسبت به سندرم آنتی فسفولیپیدی خیلی بالاتر است (۲۶).

در مطالعه حاضر علاوه بر بررسی ارتباط فراوانی PD1.3A با بیماری، به آنالیز ارتباط آن با سن، جنس، قومیت و تست‌های آزمایشگاهی پرداخته شد. ژنوتیپ AG و آلل A در هر دو گروه سالم و بیمار منحصراً در جنس زن دیده شد؛ اما تفاوت معنی‌داری در این خصوص دیده نشد. با وجود این که ۸۹ درصد آلل A در قومیت فارس و ۱۱ درصد در قومیت ترکمن ۱۱ درصد دیده شد؛ اما ارتباط معنی‌داری یافت نشد. همچنین علی‌رغم این که سطح بعضی از اتوآنتی بادی‌ها در افراد حامل آلل A نسبت به آلل G در بیماران بالاتر بود؛ اما به‌طور کلی ما در این مطالعه هیچ ارتباطی بین نفریت لوپوسی و آزمایشات این بیماران با PD1.3A نیافتیم. در مطالعه Canto و همکاران در برزیل سازگار با مطالعه حاضر ارتباطی بین آلل A با هیچ‌کدام از تست‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به SLE دیده نشد (۱۹). بنابراین با وجود این که مطالعه Prokunina و همکاران اثر احتمالی این آلل را با بیان ژن PD1 نشان داد (۱۸)؛ اما اثر این تغییر نوکلئوتیدی در سیر بیماری SLE نامشخص است که با توجه به مطالعات اندک در این زمینه، نیاز به مطالعات با تعداد نمونه بیشتر و پیگیری مستمر سیر بیماری در بیماران حامل آلل A است. به‌نظر می‌رسد تفاوت نتایج در فراوانی PD1.3A در جمعیت‌های مختلف در بیماران نشان‌دهنده این باشد که علاوه بر این تغییر نوکلئوتیدی، اثرات محیطی و پلی‌مورفیسم‌های دیگری در استعداد ابتلا به SLE درگیر باشد که ما مطالعات کوهورت با تعداد نمونه بیشتر و آنالیزهای هاپلوتایپی را پیشنهاد می‌دهیم.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ناحیه پایترون ۴ ژن PDCD1.3 و rs11568821 می‌تواند به‌عنوان یک عامل ژنتیکی در ابتلا به SLE نقش داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه (شماره ۱۹۶) آقای یوسف خنجری برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته ویروس‌شناسی پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان به انجام رسید. بدین وسیله از خانم ناعمه جاوید، آقای مسعود بازوری و آقای پژمان هاشمی به خاطر همکاری در اجرای مطالعه صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Hannahs Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Chap 319. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical. 2015; pp: 2124-34.

2. Thorburn CM, Prokunina-Olsson L, Sterba KA, Lum RF, Seldin MF, Alarcon-Riquelme ME, et al. Association of PDCD1 genetic variation with risk and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort. Genes Immun. 2007 Jun; 8(4): 279–87. doi:10.1038/sj.gene.6364383

3. Akbarian M, Faezi ST, Gharibdoost F, Shahram F, Naji AH, Jamshidi AR, et al. [The epidemiology of systemic lupus erythematosus in Iran: a survey on 2143 cases]. Tehran Univ Med J. 2010; 68(5): 300-305. [Article in Persian]

4. Liu JL, Zhang FY, Liang YH, Xiao FL, Zhang SQ, Cheng YL, et al. Association between the PD1.3A/G polymorphism of the PDCD1 gene and systemic lupus erythematosus in European populations: a meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Apr; 23(4): 425-32. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03087.x

5. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Dec; 24(6): 841-55. doi:10.1016/j.berh.2010.10.006

6. Alavi SM, Moola K. [Tuberculosis specificity characteristics among febrile patients with systemic lupus erythematosus on steroid therapy]. J Gorgan Univ Med Sci. 2010; 12(3): 79-83. [Article in Persian]

7. Gianchecchi E, Delfino DV, Fierabracci A. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2013 Sep; 12(11): 1091-100. doi:10.1016/j.autrev.2013.05.003

8. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008; 26:677-704. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331

9. Lv F, Gao YF, Zhang ZH, Zhang TC, Pan FM, Cui MF, et al. Polymorphisms in programmed death-1 gene are not associated with chronic HBV infection in Chinese patients. World J Hepatol. 2011 Mar; 3(3):72-8. doi:10.4254/wjh.v3.i3.72

10. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007 Jul; 19(7): 813-24. doi:10.1093/intimm/dxm057

11. Shadmehri AA, Nicknam MH, Shokrgozar MA, Mahmoudi M, Sarial Sh, Ahmadi Shadmehri A, et al. Assessment of PD-1 gene variation in patients with multiple sclerosis. Tehran Univ Med J. 2010; 68(2): 87-93.

12. Soleimanifar N, Amirzargar AA, Mahmoudi M, Pourfathollah AA, Azizi E, Jamshidi AR, et al. Study of

programmed cell death 1 (PDCD1) gene polymorphims in Iranian patients with ankylosing spondylitis. Inflammation. 2011 Dec; 34(6):707-12. doi:10.1007/s10753-010-9282-4

13. Zheng L, Li D, Wang F, Wu H, Li X, Fu J, et al. Association between hepatitis B viral burden in chronic infection and a functional single nucleotide polymorphism of the PDCD1 gene. J Clin Immunol. 2010 Nov;30(6):855-60. doi:10.1007/s10875-010-9450-1

14. Prokunina L, Gunnarsson I, Sturfelt G, Truedsson L, Seligman VA, Olson JL, et al. The systemic lupus erythematosus-associated PDCD1 polymorphism PD1.3A in lupus nephritis. Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):327-8. doi:10.1002/art.11442

15. Johansson M, Arlestig L, Möller B, Rantapää-Dahlqvist S. Association of a PDCD1 polymorphism with renal manifestations in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005 Jun;52(6):1665-9. doi:10.1002/art.21058

16. Sanghera DK, Manzi S, Bontempo F, Nestlerode C, Kamboh MI. Role of an intronic polymorphism in the PDCD1 gene with the risk of sporadic systemic lupus erythematosus and the occurrence of antiphospholipid antibodies. Hum Genet. 2004 Oct;115(5):393-8. doi:10.1007/s00439-004-1172-0

17. Chen S, Li Y, Deng C, Li J, Wen X, Wu Z, et al. The associations between PD-1, CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis and systemic review. Rheumatol Int. 2016 Jan;36(1):33-44. doi:10.1007/s00296-015-3327-9

18. Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, Gunnarsson I, Berg L, Magnusson V, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. Nat Genet. 2002 Dec;32(4):666-9. doi:10.1038/ng1020

19. Canto LM, Farias TD, Medeiros MD, Coêlho CC, Sereia AF, Back LK, et al. Association of PDCD1 polymorphism to Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis susceptibility. Rev Bras Reumatol. 2015 Jul; pii: S0482-5004(15)00071-6. [Article in English, Portuguese] doi:10.1016/j.rbr.2015.05.001

20. Chua KH, Lian LH, Sim XJ, Cheah TE, Lau TP. Association between PDCD1 Gene Polymorphisms and Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Three Main Ethnic Groups of the Malaysian Population. Int J Mol Sci. 2015 May; 16(5): 9794-803. doi:10.3390/ijms16059794

21. Lee YH, Bae SC, Kim JH, Song GG. Meta-analysis of genetic polymorphisms in programmed cell death 1. Associations with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and type 1 diabetes susceptibility. Z Rheumatol. 2015 Apr; 74(3):230-9. doi:10.1007/s00393-014-1415-y

22. Xiao W, Zhang Q, Deng XZ, Jiang LF, Zhu DY, Pei JP, et al. Genetic variations of IL-28B and PD-1 are in association with the susceptibility and outcomes of HCV infection in Southeast China. Infect Genet Evol. 2015 Jun;32:89-96. doi:10.1016/j.meegid.2015.02.022

23. Nasi M, Riva A, Borghi V, D'Amico R, Del Giovane C, Casoli C, et al. Novel genetic association of TNF-α-238 and PDCD1-7209 polymorphisms with long-term non-progressive HIV-1 infection. Int J Infect Dis. 2013 Oct; 17(10):e845-50. doi:10.1016/j.ijid.2013.01.003

24. Chua KH, Lian LH, Sim XJ, Cheah TE, Lau TP. Association between PDCD1 Gene Polymorphisms and Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Three Main Ethnic Groups of the Malaysian Population. Int J Mol Sci. 2015 Apr; 16(5): 9794-803. doi:10.3390/ijms16059794

25. Mahmoudi M, Rezaiemanesh A, Salmaninejad A, Harsini S, Poursani S, Bahrami T, et al. PDCD1 single nucleotide genes polymorphisms confer susceptibility to juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Autoimmunity. 2015;48(7):488-93. doi:10.3109/08916934.2015.1058370

26. Molina JF, Molina J, García C, Gharavi AE, Wilson WA, Espinoza LR. Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: a comparative study between African-Americans and Latin Americans. Lupus. 1997;6(1):63-7.

Original Paper

Frequncey of PDCD1.3 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus patients

Yousef Khanjari (M.Sc)[1], Alijan Tabarraei (Ph.D)*[2]
Morteza Oladnabi (Ph.D)[3], Nafiseh Abdolahi (M.D)[4]

[1]M.Sc in Virology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. [2]Associate Professor, Infectious Diseases Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. [3]Assistant Professor, Gorgan Congenital Malformations Research Center, Department of Human Genetics, School of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. [4]Assistant Professor, Rheumatology Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Single Nucleotide Polymorphisms in programmed cell death which expressed at high level in T cells, plays an important role in the development and cause autoimmune disorders. This study was done to evaluate the frequncy of rs11568821 polymorphism in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: This case-control study was done on 76 patients with SLE and 56 healthy controls. After DNA extraction, frequncy of polymorphisms PDCD1.3 by polymerase chain reaction and sequencing methods in subjects were determined.

Results: There was a significant diference between frequency of allele and genotype at rs11568821 Polymorphism in region of intron 4 of PDCD1.3 gene in case and control groups ($P<0.05$). A allele and AG genotype was significantly higher in patients than healthy controls (9.5% vs 0.09%, $P<0.05$). There was no significant association between clinical and laboratory findings with genotype frequencies.

Conclusion: rs11568821 single nucleotide polymorphism in intron 4 gene region PDCD1 can be used as a genetic factor to be involved the SLE susceptibility.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, PDCD1.3, Sequencing methods, Single Nucleotide Polymorphisms, Polymerase chain reaction

*** Corresponding Author: Tabarraei A (Ph.D), E-mail: tabarraei@goums.ac.ir**

Received 4 Feb 2017 **Revised** 28 Aug 2017 **Accepted** 18 Sep 2017

Alijan Tabarraei (https://orcid.org/0000-0002-8167-5469)

Cite this article as: Khanjari Y, Tabarraei A, Oladnabi M, Abdolahi N. [Frequncey of PDCD1.3 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus patients]. J Gorgan Univ Med Sci. 2018 Spring; 20(1): 90-95. [Article in Persian]