

پلی مورفیسم FokI، کدون آغازین ژن گیرنده‌ی ویتامین D و ارتباط آن با بیماری سل

محمد اصغرزاده^۱، جلیل راشدی^{۲*}، سیدرضا مؤدب^۳، خلیل انصارین^۴، زهرا میرقاسمی^۵، سمانه شیرازی^۶

تاریخ دریافت ۱۳۹۳/۰۳/۳۰ تاریخ پذیرش ۱۳۹۳/۰۵/۲۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: توبرکلوزیس (بیماری سل) دومین عامل مرگ‌ومیر ناشی از بیماری عفونی در دنیا بوده است. از هر ۱۰ نفر که با میکروب عامل آن آلوده می‌شوند تنها یک نفر علائم بالینی بیماری سل را بروز می‌دهد. فعالیت صحیح گیرنده‌ی ویتامین D بر روی هسته‌ی ماکروفاژها به‌عنوان یکی از اجزای اصلی ایمنی ذاتی میزبان علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هست. در مطالعه حاضر، ارتباط بین پلی مورفیسم FokI در ژن گیرنده ویتامین D با بیماری سل مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: این پژوهش بر روی ۷۶ بیمار مبتلا به سل ریوی و ۸۱ فرد سالم انجام گرفت. از گلبول‌های سفید خون تمام افراد شرکت‌کننده در مطالعه، ماده ژنومی DNA استخراج و به روش PCR تکثیر ژنی انجام شد. سپس بر روی تمام محصولات PCR، پروسه‌ی RFLP اجرا و ناحیه پلی مورفیسم FokI بررسی گردید. فراوانی هرکدام از الیها و ژنو تپ‌ها در گروه‌های مورد و شاهد مشخص شده و توسط آزمون Chi-square آنالیز گردید.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ FF در گروه بیماران ۵۲/۴٪ و در گروه افراد سالم ۵۵/۶٪ و نیز فراوانی ژنوتیپ ff در گروه بیمار ۸/۳٪ و در گروه شاهد ۸/۹٪ به دست آمد (P=۰/۹۹، P=۰/۳۳-۲/۹۶، CI ۰/۳۳-۰/۹۹/۹۵، OR = ۰/۳۳-۲/۹۶، CI ۰/۳۳-۰/۹۹/۹۵) که این اختلاف فراوانی بین افراد سالم و افراد بیمار به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، بین فراوانی ژنوتیپی و الی پلی مورفیسم FokI (F/f) در ژن VDR و حساسیت نسبت به بیماری سل در جامعه‌ی آماری مربوطه ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

واژگان کلیدی: توبرکلوزیس، ویتامین D، پلی مورفیسم، ژنتیک

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره نهم، ص ۷۸۳-۷۷۸، آذر ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، تلفن: ۰۹۱۴۹۱۶۷۸۴۵

Email: jalilrashedi@yahoo.com

مقدمه

در برابر این بیماری می‌توان به گیرنده‌ی ویتامین D (VDR⁷) بر روی هسته‌ی ماکروفاژها اشاره نمود (۱، ۴) به‌طوری‌که تماس شکل فعال ویتامین D (کلسی تریول) با این رسپتورها در سطح هسته‌ی منوسیت‌ها و ماکروفاژها موجب افزایش اتصال فاگوزوم حاوی باسیل سل با لیزوزوم درون ماکروفاژ گردیده و سنتز رادیکال آزاد نیتریک اکسید (یک عامل ضد رشد باکتری) تحریک شود (۵). لذا این احتمال وجود دارد که عملکرد ضعیف این گیرنده‌ها در سیستم ایمنی ذاتی میزبان، پروسه‌ی دفاع را تحت تأثیر قرار دهد.

توبرکلوزیس یا همان بیماری سل، هنوز به‌عنوان یکی از عوامل مهم مرگ‌ومیر در دنیا مطرح بوده و تقریباً ثلث جمعیت دنیا با عامل این بیماری (مایکوباکتریوم توبرکلوزیس) آلوده هستند (۱، ۲). لیکن از هر ۱۰ نفر که با این میکروب آلوده می‌شوند تنها یک نفر از آنان علائم بالینی بیماری سل را بروز می‌دهد و در بقیه‌ی افراد به‌صورت عفونت پنهان باقی می‌ماند (۳). از فاکتورهای مهم دخیل در فعالیت سیستم ایمنی ذاتی میزبان

^۱ استاد بیوتکنولوژی پزشکی، گروه بیوتکنولوژی و میکروب شناسی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲ کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ دانشیار میکروب شناسی پزشکی، گروه بیوتکنولوژی و میکروب شناسی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۴ استاد فوق تخصص ریه و بیماری‌های خواب، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۵ کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۶ کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۷ VDR: Vitamin D receptor

اختصاصی (Generay Biotech, Shanghai, China) توسط دستگاه ترمال سایکلر (Peqlab, Primus96, Erlangen, Germany) انجام پذیرفت. با استفاده از پرایمر با توالی 5'-AGC TGG CCT GGC ACT GAC TCT GCT CT-3'، 5'-ATG 3'-GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC-3' نهایی ۰/۵ میکرومول و $MgCl_2$ (۱/۵ میلی مول) و Tris-Cl (۲۰ میلی مول) با $pH=8.4$ و نیز آنزیم Taq DNA Polymerase (Cinnagene, Tehran, Iran)، یک قطعه ۲۶۵bp حاوی پلی مورفیسیم FokI تکثیر شد. تکثیر DNA برای تمام نمونه‌ها در دستگاه ترمال سایکلر با طی پروسه‌ی ۷ دقیقه در ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای مرحله‌ی Initial denaturation، ۳۵ سیکل (مرحله denaturation به مدت ۴۵ ثانیه در ۹۴ درجه سانتی‌گراد، مرحله annealing به مدت ۵۰ ثانیه در ۶۵ درجه سانتی‌گراد، مرحله extension به مدت ۶۵ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد) و در نهایت، مرحله final extension به مدت ۷ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام گرفت. بعد از اتمام تمام مراحل PCR، محصول مذکور بر روی ژل آگاروز ۱٪ (Tehran, Iran) (Cinnagene، الکتروفورز گردید.

جهت اجرای مراحل Restriction fragment length polymorphism (RFLP) پس از اطمینان از نتایج پروسه‌ی PCR و حضور DNA تکثیر یافته، محصول PCR در معرض آنزیم محدودالثر FokI (Thermo Scientific, Espoo, Finland) به مقدار ۱۰ واحد در ۵۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و هضم گردید. محصول برش یافته DNA به همراه سایز مارکر (100bp-) (Thermo Scientific, plus) بر روی ژل آگاروز ۲/۵٪ الکتروفورز گردیده و ژنوتیپ افراد تعیین شد.

با توجه به قطعات حاصل، فراوانی هر کدام از الیها در گروه‌های مورد و شاهد مشخص گردیده و توسط آزمون‌های Logistic regression، t-student، Chi-square با استفاده از نرم‌افزار SPSS V.14 با سطح معناداری کمتر از ۵٪ (در سطح اطمینان ۹۵٪) با توان آزمون ۸۰٪) بررسی گردید.

یافته‌ها

محصولات نهایی حاصل از PCR-RFLP در الکتروفورز بر روی ژل آگاروز ۲/۵٪ قطعاتی به اندازه‌های (۲۶۵bp) FF، (۲۶۵bp) Ff، (۱۹۶bp) Ff، (۱۹۶bp) ff حاصل شد. آنالیز فراوانی الی و ژنوتیپی پلی مورفیسیم FokI در ژن گیرنده‌ی ویتامین D در هر دو گروه بیمار و افراد سالم با استفاده از برنامه‌ی نرم‌افزاری طبق جدول ذیل حاصل شد. ارتباط بین جنس افراد با ابتلا به بیماری سل معنی‌دار نبود؛ $P=0.41$ ، $P=0.42$ ، $P=0.43$ ، $CI=0.95$ ؛

از پلی مورفیسیم‌های مهم در ژن گیرنده ویتامین D، FokI (F/f)، واقع در اگزون ۲ بر روی کروموزوم 12cen-q12 می‌باشد که شکل الی f موجب بلندتر شدن پروتئین حاصل (گیرنده‌ی ویتامین D) به اندازه‌ی سه اسید آمینه گشته (۶) که آن هم منجر به کاهش فعالیت مؤثر این گیرنده به اندازه ۱/۷ بار نسبت به محصول پروتئینی شکل الی F خواهد شد (۷)، بنابراین این گیرنده در نهایت نتوانسته به طور مؤثر با فرم فعال ویتامین D ترکیب شده و فعالیتش در کمک به ماکروفاژ در مهار رشد درون سلولی مایکوباکتریوم به طور آشکارا آسیب می‌بیند (۲). این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین پلی مورفیسیم FokI در ژن گیرنده ویتامین D و حساسیت به توبرکلوزیس بر روی بیماران مسلول به عنوان مورد و افراد سالم به عنوان شاهد انجام یافته است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بر روی ۷۶ بیمار مبتلا به سل (۴۵ نفر مرد و ۳۱ نفر زن) که از ابتدای سال ۱۳۹۱ تا پایان همان سال به مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز مراجعه نموده بودند انجام گرفت. اثبات ابتلا به توبرکلوزیس در گروه بیمار از طریق تهیه‌ی اسمیر مستقیم خلط و رنگ‌آمیزی به روش ذیل- نلسون و نهایتاً بررسی میکروسکوپی آن‌ها و کشت خلط بر روی محیط کشت لون اشتاین- جانسون (Bombay, India) Hi-media، به روش پتروف (۲) انجام پذیرفت.

گروه کنترل به تعداد ۸۱ نفر (۴۴ نفر مرد و ۳۷ نفر زن) از میان کارکنان سالم مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز و نیز افراد مشکوک مراجعه‌کننده به همان مرکز که ابتلا به بیماری سل در آن‌ها با توسل به روش‌های کلینیکی و پاراکلینیکی (۲) رد شده بود انتخاب گردید. بعد از کسب رضایت آگاهانه از هر دو گروه کنترل و بیمار، ۲ میلی‌لیتر خون کامل وریدی (به همراه ضد انعقاد سیترات سدیم) از ایشان گرفته شد. استخراج DNA از لکوسیت‌های باقی کوت خون هر دو گروه به روش اصلاح‌شده‌ی Proteinase K (Fermentas, St. Leon- Rot, Germany)، Sodium dodecyl sulfate (SDS)، Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB)، (E. Merck, Darmstadt, Germany) انجام پذیرفت (۸).

تعیین ژنوتیپ ژن VDR:

در این مطالعه، پلی مورفیسیم FokI از ژن گیرنده‌ی ویتامین D واقع در اگزون شماره ۲ مورد بررسی قرار گرفت. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (PCR^۱) بر روی DNA ژنومی به همراه پرایمرهای

^۱PCR: Polymerase chain reaction

(Mean difference=۴/۱)

OR=۰/۷۸) و نیز ارتباط بین سن افراد و ابتلا به بیماری سل
ارتباط معنی‌دار وجود نداشت؛ (P = ۰/۲، ۲/۲ - ۱۰/۴۵ -۱/۹۵ CI،

جدول (۱): مقایسه درصد فراوانی اللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسیم FokI در ژن VDR در گروه‌های مورد و شاهد

| ژنوتیپ/ال | فراوانی (%) بیمار | فراوانی (%) سالم | نسبت شانس | حدود اطمینان ۹۵٪ | مقدار P |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|------------------|---------|
| FF | ۴۴ (۵۲/۴) | ۵۰ (۵۵/۶) | ۱ | | |
| Ff | ۳۳ (۳۹/۳) | ۳۲ (۳۵/۵) | ۱/۱۷ | ۰/۶۲ - ۲/۲ | ۰/۶۲ |
| ff | ۷ (۸/۳) | ۸ (۸/۹) | ۰/۹۹ | ۰/۳۳ - ۲/۹۶ | ۰/۹۹ |
| F | ۱۲۱ (۷۲/۳) | ۱۳۲ (۷۳/۳) | ۱ | | |
| f | ۴۷ (۲۷/۷) | ۴۸ (۲۶/۷) | ۱/۱۵ | ۰/۶۷ - ۱/۷ | ۰/۶۵ |

بحث

پلی‌مورفیسیم‌های ژنی VDR در ارتباط با توبر کلوزیس در جمعیت‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. در مطالعاتی که اساس آن‌ها به صورت مورد-شاهدی بوده، نقش واقعی ژن‌های موردنظر و حتی غلظت سرمی ویتامین D میزان تحت تأثیر فاکتورهای محیطی و همچنین فاکتورهای درونی بوده است که از آن جمله می‌توان به ایمونیزاسیون فرد با واکسن BCG، کشیدن سیگار، مصرف الکل، میزان دریافت مستقیم نور خورشید و همچنین وضعیت تغذیه‌ی فرد اشاره نمود (۳، ۹).

ازجمله پلی‌مورفیسیم‌های مهم شناخته‌شده در ژن VDR می‌توان به FokI، TaqI، BsmI، ApaI اشاره نمود که از این‌بین با توجه به تغییرات ساختاری در محصول پروتئینی حاصل در پلی‌مورفیسیم FokI نسبت به پلی‌مورفیسیم‌های دیگر، شاید این انتظار برود که اللی تغییر یافته‌ی FokI (FokI-f) موجبات نقص در عملکرد مسیر گیرنده‌ی ویتامین D با خود ویتامین D در سیستم ایمنی ذاتی میزان علیه میکروارگانیزم را فراهم نماید (۱۰).

طبق بررسی‌های به عمل آمده بر روی جمعیت پاراگوئه (۱۱)، نشان داده شده که اللی FokI-F از افراد در برابر شکل عفونی توبرکلوزیس نقش حفاظتی داشته است. Liu و W همکارانش با بررسی ۱۲۰ بیمار مسلول ریوی در جمعیت Han از چین (۱۲) دریافت‌اند که ژنوتیپ FokI-ff در مبتلایان به توبرکلوزیس بیشتر بوده است (P = ۰/۰۰۲، ۱۷/۳۷-۱۲/۳۱۲ CI، ۹۵٪، OR=۴/۶۲۵).

مطالعه‌ای که در کشور پرو بر روی ۱۰۳ بیمار با سل ریوی انجام گرفته (۱۳) مشاهده شده که زمان منفی شدن نتایج کشت و اسمیر مستقیم در افراد مبتلا به سل ریوی با ژنوتیپ FokI-FF سریع‌تر از افراد با ژنوتیپ غیر FF بوده است.

همچون نتایج حاصل از بررسی ما، پلی‌مورفیسیم FokI از ژن VDR در سه کشور گامبیا، گینه، گینه بیسائو که بر روی ۱۱۳۹

نفر بررسی شده، ارتباط معنی‌داری بین گروه‌های بیمار (مسلول) و افراد سالم وجود نداشته است (۱۴). این عدم ارتباط پلی‌مورفیسیم مذکور با توبرکلوزیس، طی بررسی‌هایی که توسط دکتر مرعشیان و همکارانش (۱۵) در سال ۱۳۸۷ در بیمارستان مسیح دانشوری تهران انجام گرفته نیز مشهود است.

یکی از علل عدم همخوانی در نتایج حاصل در بررسی‌های مذکور می‌تواند به حضور غلظت‌های متفاوت سرمی ویتامین D در افراد شرکت‌کننده در مطالعات مذکور باشد که در هیچ‌کدام موردسنجش واقع نشده است. بدین مفهوم که احتمالاً غلظت‌های بالای ویتامین D در افراد با ژنوتیپ FokI-ff توانسته نقص عملکردی گیرنده‌های این ویتامین را جبران نماید.

با سنجش غلظت سرمی ویتامین D در افراد با ژنوتیپ FokI-ff شاید بتوان در صورت نیاز با تجویز مکمل‌های ویتامین D به این افراد در جهت جبران ضعف گیرنده‌های ویتامین D حساسیت آن‌ها را نسبت به استعداد ابتلا به توبرکلوزیس کاهش داد. با توجه به نتایج حاصل از یک کارآزمایی بالینی که توسط دکتر علوی و همکارانش (۱۶) در شهر اهواز انجام گرفته؛ تجویز مکمل‌های ویتامین D حتی بعد از ابتلا به توبرکلوزیس نیز توانسته تأثیر مثبتی در پاک شدن بیماران از باسیل سل داشته باشد.

توجه به موضوع اثرات ترکیبی و سینرژیکی عوامل محیطی با عوامل ژنتیکی، مشابه به اثر مؤثرتر ترکیب ویتامین D و اینترفرون گاما در محدودسازی رشد درون سلولی مایکو باکتریوم توبرکلوزیس در مقایسه با اثر جداگانه‌ی این‌ها (۱۷، ۹)، همچنین بررسی همزمان پلی‌مورفیسیم‌های مرتبط دیگر از قبیل BsmI، TaqI، ApaI از ژن VDR، هکذا بررسی ژن‌های MBL، TNF α ، IL-10، NRAMP1 (۱۸-۲۰) به همراه فاکتورهای محیطی در بررسی بیماری مذکور، با جامعه‌ی آماری بزرگ‌تر می‌تواند ما را به نتایج منطقی‌تر و قضاوت صحیح‌تر از موضوع رهنمون سازد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه بین فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم FokI (F/f) در ژن VDR و حساسیت نسبت به توبرکلوزیس در بین افراد شرکت‌کننده از شمال غرب ایران ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل کمک‌های مالی و امکانات آزمایشگاهی مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی تبریز و همچنین دانشگاه علوم پزشکی اردبیل بوده است. مؤلفان مقاله مراتب تقدیر و تشکر را از کارمندان و کارکنان شاغل در آن مراکز دارند.

References:

- Alexandra S-G, Georgiana DC, Nicoleta C, Daniela PM, Traian S, Veronica S. Apa I and Taq I polymorphisms of VDR (vitamin D receptor) gene in association with susceptibility to tuberculosis in the Romanian population. *Rom Biotechnol Lett* 2013; 18(1): 7956-62.
- Rashedi J, Asgharzadeh M, Moaddab R, Amani M, Mazani M. Apal Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene and Association with Susceptibility to Tuberculosis. *J Ardabil Univ Med Sci* 2013; 13(4): 379-87.(persian)
- Singh A, Gaughan J, Kashyap V. SLC11A1 and VDR gene variants and susceptibility to tuberculosis and disease progression in East India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(11): 1468-75.
- Selvaraj P. Host genetics and tuberculosis susceptibility. *Curr Sci Bangalore* 2004; 86(1): 115-21.
- Leandro A, Rocha M, Cardoso C, Bonecini-Almeida M. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon- γ genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(4): 312-22.
- Wilbur AK, Salter Kubatko L, Hurtado AM, Hill KR, Stone AC. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility M. tuberculosis in Native Paraguayans. *Tuberculosis* 2007; 87(4): 329-37.
- Larcombe L, Orr PH, Lodge AM, Brown JS, Dembinski IJ, Milligan LC, et al. Functional gene polymorphisms in canadian aboriginal populations with high rates of tuberculosis. *J Infect Dis* 2008; 198(8): 1175-9.
- Asgharzadeh M, Mazloumi A, Kafil HS, Ghazanchaei A. Mannose-binding lectin gene and promoter polymorphism in visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS* 2007; 10(11): 1850.
- Rook G, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'riordan J, et al. Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986; 57(1): 159.
- Bhanushali AA, Lajpal N, Kulkarni SS, Chavan SS, Bagadi SS, Das BR. Frequency of fokI and taqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. *Indian J human genetics* 2009; 15(3): 108.
- Selvaraj P, Chandra G, Kurian SM, Reetha AM, Narayanan PR. Association of vitamin D receptor gene variants of BsmI, Apal and FokI polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis. *Curre Sci* 2003; 84: 1564- 8.
- Liu W, Cao WC, Zhang CY, Tian L, Wu XM, Habbema JDF, et al. VDR and NRAMP1 gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the Chinese Han population: a case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):428-34.
- Roth DE, Soto G, Arenas F, Bautista CT, Ortiz J, Rodriguez R, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to

- treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2004; 190(5): 920-7.
14. Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, Bah B, Sillah J, Gustafson P, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study. *J Infect Dis* 2004; 190(9): 1631-41.
 15. Marashian M, Pharnia P, Seif SH, Anoosheh S. The frequency of vitamin D receptor gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis (TB) patients and its relation with susceptibility to TB. *ZAnjan Univer Med Sci J* 2009; 17: 1-10.(persian)
 16. Alavi SM, Sefidgaran G, Albaji A, Nezhad Eslami A. Effect of vitamin D as a supplemental therapy in treatment of patients with lung tuberculosis. *J Gorgan Univ Med Sci* 2010; 12: 27-32.(persian)
 17. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996;335(26):1941-9.
 18. Merza M, Farnia P, Anoosheh S, Varahram M, Kazampour M, Pajand O, et al. The NRAMPI, VDR and TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian tuberculosis patients: the study on host susceptibility. *Braz J Infect Dis* 2009; 13(4) :252-6.(persian)
 19. Singla N, Gupta D, Joshi A, Batra N, Singh J, Birbian N. Association of mannose- binding lectin gene polymorphism with tuberculosis susceptibility and sputum conversion time. *Int J Immunog* 2012; 39(1): 10-4.
 20. Oral HB, Budak F, Uzaslan EK, Bushturk B, Bekar A, Akali H, et al. Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism as a potential host susceptibility factor in tuberculosis. *Cytokine* 2006; 35(3): 143-7.

FOKI POLYMORPHISM, VITAMIN D RECEPTOR GENE START CODON AND ITS ASSOCIATION WITH TUBERCULOSIS

Mohammad Asgharzadeh¹, Jalil Rashedi^{2*}, Seyyed Reza Moaddab³, Khalil Ansarin⁴, Zahra Mirghasemi⁵, Samaneh Shirazi⁶

Received: 20 Jun , 2014; Accepted: 14 Aug , 2014

Abstract

Background & Aims: Tuberculosis is the second factor in the deaths caused by infectious diseases in the world. Out of every ten infected people, only in one the clinical symptoms of the disease is developed. The correct vitamin D receptor activity on the nuclei of macrophages is one of the main components of the host innate immunity against *M. tuberculosis*. In the present study, the relationship between *FokI* polymorphism in the vitamin D receptor gene and tuberculosis has been investigated.

Materials & Methods: The subjects were 76 patients with tuberculosis and 81 healthy controls. The genomic DNA was extracted from the blood leukocytes of all study participants, and amplified by PCR technique. Then the RFLP process was performed on all PCR products and the *FokI* polymorphism region was studied. The frequency of each of allele and genotypes was specified in the case and control groups and then analyzed by Chi-square test.

Results: The frequencies of FF genotype were 52.4% and 55.6% in patient and healthy groups, respectively, and also, ff genotype were 8.3% and 8.9% in patient and healthy groups; (OR= 0.99, 95% CI 0.33 – 2.96, P= 0.99). These differences in frequency between them were not statistically significant.

Conclusion: In this study, there was no statistically significant relationship between allelic and genotype frequency of *FokI* (F/f) polymorphism in VDR gene and susceptibility to tuberculosis in the respective statistical society.

Keywords: Tuberculosis, Vitamin D, Polymorphism, Genetics

Address: Tuberculosis and Lung Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran **Tel:** +989149167845

Email: jalilrashedi@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2014; 25(9): 783 ISSN: 1027-3727

¹ Professor of Medical Biotechnology, Biotechnology and Microbiology Research Center, Faculty of Para Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Master of Clinical Biochemistry, Tuberculosis and Lung Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author)

³ Associate Professor of Medical Microbiology, Department of Biotechnology and Microbiology Research Center and faculty of Para Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴ Professor of MD, FCCP, Tuberculosis and Lung Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁵ BS of Lab sciences, Faculty of Para Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁶ BS of Lab sciences, Faculty of Para Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran