مقاله پژوهشی

مطالعه ارتباط بین پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1* با بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران

مریم غفاری لاله[۱]، مرتضی جبارپور بنیادی[×۲]، محمدحسین جبارپور بنیادی[۳]

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۰۲/۰۷ تاریخ پذیرش ۱۳۹۶/۰۴/۳۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: بیماری بهجت یک بیماری واسکولیت التهابی با علت ناشناخته است. ژن *MCP-1* عضوی از خانواده‌ی کموکاین‌های C-C و یک عامل کموتاکتیک برای منوسیت‌ها می‌باشد. یافته‌های به‌دست‌آمده نشان داده است که بین پلی‌مورفیسم 2518A/G- از ژن *MCP-1* با بیماری بهجت ارتباط وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی درگیری احتمالی پلیمورفیسم این ژن با بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران می‌باشد.

مواد و روش کار: مطالعه همراهی موردی-شاهدی در ۷۲ فرد بیمار مبتلا به بهجت و ۷۸ فرد شاهد که به لحاظ جغرافیایی با گروه بیمار تطابق داشتند با استفاده از روش PCR-RFLP انجام شد. نتایج به‌دست‌آمده با آزمون‌های کای و فیشر آنالیز شدند.

یافته‌ها: آنالیزهای آماری، ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و بیماری بهجت نشان نداد. اما وقتی آنالیز وابسته به جنس انجام شد یافته‌ها نشان داد که، فراوانی ژنوتایپ AA در جمعیت زنان بیمار و شاهد به ترتیب ۱۶(۶۶/۶۷ درصد) و ۱۴(۴۳/۷۵ درصد) با p=۰/۰۰ و فراوانی ژنوتایپ GG در زنان بیمار و شاهد به ترتیب ۰(۰ درصد) و ۶(۱۸/۷۵ درصد) با p=۰/۰۰ به‌دست‌آمده آمد. فراوانی آلل A در زنان بیمار و شاهد به ترتیب ۴۰(۸۳/۳۳ درصد) و ۴۰(۶۲/۵ درصد) با p=۰/۰۰ و فراوانی آلل G در زنان بیمار و شاهد به ترتیب ۸(۱۶/۶۷ درصد) و ۲۴(۳۷/۵ درصد) با p=۰/۰۰ مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر بین پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1* و بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران ارتباط معنی‌داری نشان نداد، بااین‌حال با انجام آنالیز وابسته به جنس همراهی قابل‌توجهی بین این پلی‌مورفیسم و زنان مبتلا به بیماری بهجت مشاهده شد. فراوانی بالای ژنوتایپ AA و فراوانی پایین ژنوتایپ GG در زنان بیمار نسبت به زنان شاهد یک ارتباط بسیار قوی بین ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم 2518A/G- از ژن *MCP-1* با بیماری‌زایی در زنان جمعیت شمال غرب ایران را پیشنهاد می‌کند. احتمالاً آلل A اثر مستعدکنندگی و آلل G اثر حفاظتی در برابر بیماری در بین زنان شمال غرب ایران داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: بیماری بهجت، ژن *MCP-1*، PCR-RFLP، پلی‌مورفیسم

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هشتم، شماره ششم، ص ۴۲۴-۴۱۸، شهریور ۱۳۹۶

آدرس مکاتبه: قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، تلفن: ۰۴۱۳۳۳۵۷۶۲۲

Email: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

مقدمه

بیماری بهجت (BD)[۴] یک اختلال نادر التهابی مزمن عودکننده است که چندین عضو را درگیر می‌کند(۱). علائم کلاسیک بیماری شامل زخم‌های آفت دهانی، زخم‌های تناسلی و درگیری‌های چشمی می‌باشد (۲، ۳). در حالت کلی تظاهرات چشمی این بیماری در ۶۱ درصد بیماران بروز می‌کند و در ۲۹ درصد موارد اولین نشانه از بیماری است (۴) که با پانیوئیت[۵] مزمن یا یوئیت[۶] خلفی با واسکولیت شبکیه نکروزان[۷] و تمایل به عودکنندگی و خطرات بینایی مشخص می‌شود (۱). سن شروع بیماری معمولاً از دهه سوم زندگی است و میزان شیوع در مردان نسبت به زنان وابسته به نژاد متغیر است (۵).

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲ دکترای ژنتیک پزشکی، دانشیار دانشگاه تبریز، قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

[۳] چشم پزشک،مرکز تحقیقات چشم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،تهران،ایران

[4] Behcet's disease

[5] Panuveitis

[6] Uveitis

[7] Necrotizing retinal vasculitis

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

این بیماری گستره‌ی جهانی دارد، بااین‌حال در جمعیت‌های جاده ابریشم از ژاپن و چین تا دریای مدیترانه ازجمله کشورهای ترکیه و ایران بیشتر مشاهده شده است (۶). علت دقیق این بیماری ناشناخته است، اما فرضیه‌ی بیماری‌زایی پذیرفته‌شده عمومی، شروع یک واکنش التهابی شدید در میزبان مستعد ژنتیکی توسط عامل عفونی می‌باشد (۷).

اگرچه عوامل تعیین‌کننده‌ی زیادی برای التهاب ارگان‌ها وجود دارد، مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که کموکاین‌ها نقش کلیدی در فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌های محیطی را در طی التهاب بر عهده دارند (۸). کموکاین‌ها گروهی از پروتئین‌های ترشحی با ۷۰-۹۰ آمینواسید و وزن مولکولی حدوداً ۸-۱۰ کیلودالتون می‌باشند. این پروتئین‌ها بر اساس تعداد و جایگاه زیر واحد سیستئین در N ترمینال مولکول به ۴ زیرخانواده ی CC, CXC, CX_3C و C تقسیم می‌شوند (۹). کموکاین‌های مهمی از قبیل RNATES, MIP-1, MCP-1 در پاسخ به‌واسطه‌گرهای پیش التهابی مثل TNF-a و IL-1 تحریک می‌شوند (۱۰). MCP-1 جز زیرخانواده ی CC هست که توسط لکوسیت‌ها، منوسیت‌ها، ماست سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها در طول التهاب آزاد می‌شود (۱۱، ۱۲)، افزایش سطح MCP-1 در پلاسما و خون افراد BD گزارش شده است (۱۰).

مطالعاتی که در چین و کره انجام‌شده، همراهی معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم پروموتری 2518A/G- در ژن *MCP-1* و درگیری‌های چشمی و روده‌ای نشان داده است (۱۳-۱۵). با توجه به مطالعات گذشته در مورد این بیماری و دیگر بیماری‌های التهابی، ژن *MCP-1* احتمالاً در بیماری‌زایی و شدت علائم بالینی بیماری دخیل باشد. هدف از این مطالعه بررسی همراهی پلی‌مورفیسم A/G-2518 ژن *MCP-1* برای اولین بار در جمعیت شمال غرب ایران در بین مبتلایان بهجت می‌باشد.

مواد و روش کار

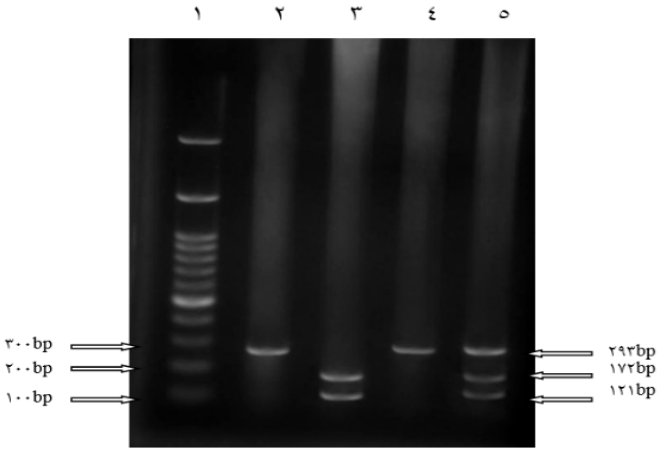
در این مطالعه موردی-شاهدی بیمارانی که با معیار ISG[1] برای بیماری بهجت (۱۶) مطابقت داشتند انتخاب شدند. ۷۲ نفر بیمار از منطقه شمال غرب ایران و گروه شاهد شامل ۷۸ نفر بدون سابقه بیماری التهابی که رابطه‌ی خویشاوندی با یکدیگر یا بیماران نداشتند و از همان منطقه بودند، با پر کردن رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. به میزان ۴ سی‌سی خون محیطی از هر دو گروه گرفته شد و DNA از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی با روش نمک اشباع استخراج گردید (۱۷). برای تکثیر ناحیه دارای پلی‌مورفیسم ژن *MCP-1* (2518A/G-، rs1024611 در پایگاه داده dbSNP) با استفاده از روش PCR پرایمرهای F: 5' GGGAACTTCCAAAGCTGCCT 3' و R: 5' AGCTTTGCTGGCTGAGTGTT 3' با استفاده از سایت پرایمر بلاست طراحی شدند. برنامه PCR به‌صورت زیر انجام گردید: یک مرحله واسرشت سازی به مدت ۳ دقیقه در دمای ۹۵ درجه و سپس ۳۵ چرخه تکثیر به ترتیب (۲۰ ثانیه د ر ۹۵ درجه، ۲۵ ثانیه در ۵۸ درجه، ۲۰ ثانیه در ۷۲ درجه) و در آخر یک مرحله طویل‌سازی) ۳ دقیقه در ۷۲ درجه (انجام شد. محصول نهایی قطعه‌هایی است به طول ۲۹۳ جفت باز که شامل پلی‌مورفیسم 2518A/G - در ژن *MCP-1* اند. سپس برای تعیین ژنوتایپ افراد، محصولات در دمای ۳۷ درجه برای ۲۴ ساعت با آنزیم Pvu II انکوبه شدند. برای مشاهده قطعات از ژل پلی آکریل آمید ۸ درصد استفاده شد که وجود یک باند نشانگر قطعه برش نخورده با ژنوتایپ AA به طول ۲۹۳ جفت باز، قطعات برش خورده که به‌صورت دو باند دیده می‌شوند ژنوتایپ GG با قطعات ۱۷۲ و ۱۲۱ و تشکیل سه باند نشانگر ژنوتایپ AG می‌باشد (تصویر ۱). نمونه‌های شاهد ابتدا در تعادل هاردی واینبرگ با X^2-test بررسی شد. سپس بررسی آماری با استفاده از نرم‌افزار آنلاین 2x2.Contingency به روش مربع کای آنالیز شده و ارزش p به دست آمد. p کم‌تر از ۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

توزیع فراوانی ژنوتایپ برای پلی‌مورفیسم 2518A/G- در ژن *MCP-1* در نمونه‌های شاهد در تعادل هاردی واینبرگ قرار داشت. توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی برای ۷۲ نفر بیمار بهجت و ۷۸ نفر شاهد در جدول (۱) نشان داده شده است. وقتی بیماران به‌صورت کلی موردبررسی قرار گرفتند هیچ ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و بیماری بهجت دیده نشد (جدول ۱). اما با انجام آنالیز وابسته به جنس، ژنوتایپ های AA، AG، GG در افراد بیمار زن به ترتیب دارای توزیع فراوانی ۱۶(۶۶/۶۷ درصد)، ۸(۳۳/۳۳ درصد)، صفر(۰ درصد) و در گروه شاهد به ترتیب ۱۴(۴۳/۷۵ درصد)، ۱۲(۳۷/۵ درصد)، ۶(۱۸/۷۵ درصد) مشاهده گردید (جدول ۲). توزیع فراوانی‌های معنی‌داری در ژنوتایپ AA (P=۰/۰۰) و ژنوتایپ GG (P=۰/۰۰) در گروه زنان بیمار نسبت به زنان شاهد مشاهده شد. درصد فراوانی آللی A و G در زنان بیمار به ترتیب ۴۰(۸۳/۳۳ درصد)، ۸(۱۶/۶۷ درصد) و در زنان شاهد به ترتیب ۴۰(۶۲/۵ درصد)، ۲۴(۳۷/۵ درصد) محاسبه شد که فراوانی بالای آلل A (P=۰/۰۰) و فراوانی پایین آلل G (P=۰/۰۰) در گروه زنان بیمار نسبت به زنان شاهد قابل‌توجه می‌باشد.

[1] International Study Group for Behcet's disease

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]



تصویر(۱): محصولات PCR-RFLP پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1*. ۱: مارکر، ۲: محصول PCR، ۳: ژنوتایپ GG، ۴: ژنوتایپ AA، ۵: ژنوتایپ AG

جدول (۱): توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1* در بیماران بهجت و افراد شاهد

ژنوتایپ	بیماران BD(۷۲ نفر)	شاهد (۷۸ نفر)	ارزش P
AA	(۵۱/۳۹٪)۳۷	(۴۷/۴۴٪)۳۷	NS
AG	(۴۳/۰۶٪)۳۱	(۴۱/۰۲٪)۳۲	NS
GG	(۵/۵۵٪)۴	(۱۱/۵۴٪)۹	NS
آلل			
A	(۷۲/۹۲٪)۱۰۵	(۶۷/۹۵٪)۱۰۶	NS
G	(۲۷/۰۸٪)۳۹	(۳۲/۰۵٪)۵۰	NS

NS, non significant.

جدول (۲): توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1* در بیماران بهجت بر اساس جنسیت

ژنوتیپ	بیماران BD(۷۲ نفر)		شاهد (۷۸ نفر)		ارزش P^a	ارزش P^b	درصد شانس (95% CI) [b]
	بیماران مذکر	بیماران مؤنث	شاهد مذکر	شاهد مؤنث			
AA	(۴۳/۷۵٪)۲۱	(۶۶/۶۷٪)۱۶	(۵۰٪)۲۳	(۴۳/۷۵٪)۱۴	NS	۰/۰۰	۲/۵۷۲ (۱/۳۹۳-۴/۷۶۱)
AG	(۴۷/۹۲٪)۲۳	(۳۳/۳۳٪)۸	(۴۳/۴۸٪)۲۰	(۳۷/۵٪)۱۲	NS	NS	
GG	(۸/۳۳٪)۴	(۰٪)۰	(۶/۵۲٪)۳	(۱۸/۷۵٪)۶	NS	۰/۰۰	۰/۰۰ (۰/۰۰-۰/۲۲۵)
آلل							
A	(۶۷/۷۱٪)۶۵	(۸۳/۳۳٪)۴۰	(۷۱/۷۴٪)۶۶	(۶۲/۵٪)۴۰	NS	۰/۰۰	۲/۹۹۹ (۱/۴۷۳-۶/۱۵۷)
G	(۳۲/۲۹٪)۳۱	(۱۶/۶۷٪)۸	(۲۸/۲۶٪)۲۶	(۳۷/۵٪)۲۴	NS	۰/۰۰	۰/۳۳۳ (۰/۱۶۲-۰/۶۷۹)

CI, Confidence interval
NS, Non significant

[a], بر اساس جنسیت مرد
[b], بر اساس جنسیت زن

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه ما ارتباط پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1* در جمعیت شمال غرب ایران با بیماری بهجت را بررسی کردیم که در مطالعات گذشته نشانه‌هایی از اثر و نفوذ این پلی‌مورفیسم با BD گزارش شده است (۱۳-۱۵).

بیماری بهجت یک بیماری چندعاملی ژنتیکی می‌باشد (۱۸)، که شیوع آن ۴۲۰-۱۱۰ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر در شرق میانه (ترکیه) تا حدود ۲ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر در کشورهای غربی متغیر است (۱۹، ۲۰). ژن HLA-B5*1* قوی‌ترین همراهی در بین جمعیت‌های مختلف مثل ایران، کره، عرب و یونان با بیماری BD نشان داده است (۲۱، ۲۲). در سال ۲۰۱۰ اولین مطالعه همراهی گسترده ژنومی[1] (GWAS) در گروه‌های BD با منشأ ترکی و ژاپنی انجام شد که همراهی واریانت‌های مختلف در دومین[2] HLA-B51 شناخته شده بود، و همچنین دو سیگنال همراهی جدید در اینترلوکین ۱۰- (IL-10) و گیرنده IL-23_گیرنده (IL-23R_IL12RB2) شناسایی شد (۲۳، ۲۴). این همراهی بعداً در یک گروه ایرانی نیز تأیید شد (۲۵). مطالعات اخیر نشان داده است که چندین ژن وابسته به سیستم ایمنی با BD همراهی دارند. این اطلاعات پیشنهاد می‌کند که فاکتورهای ژنتیکی ممکن است در بیماری‌زایی BD نقش داشته باشند. *MCP-1* میانجی شیمیایی برای مونوسیت ها و لنفوسیت‌ها است (۲۶). اخیراً پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1* در قسمت پروموتری آن شناسایی شده که در بیان ژن تأثیر دارد. به همین دلیل ممکن است در بیماری‌هایی که ترشح لکوسیت‌ها وابسته به *MCP-1* است، این پلی‌مورفیسم در قسمتی از تعیین شدت التهاب ارگان‌ها دخیل باشد (۲۷). مطالعات حیوانی با استفاده از آنتی بادی خنثی کننده برضد *MCP-1* و یا موش‌های دارای نقص در آن ژن نشان داد که *MCP-1* برای جذب مونوسیت در بسیاری از انواع مدل‌های التهاب نیاز است. *MCP-1* در بیماری‌های بالینی که علائمی از نفوذ بالای ماکروفاژ دارند، شناسایی شده است (۲۸). همچنین میانگین سطح سرمی *MCP-1* در بیماران بهجت بیشتر از افراد نرمال گزارش شده است (۱۵).

با توجه به مطالعات اخیر، ما با طرح یک آزمایش موردی-شاهدی، همراهی پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1* را با بیماری بهجت برای اولین بار در جمعیت شمال غرب ایران بررسی کردیم. مطالعه حاضر بین پلی‌مورفیسم 2518A/G- ژن *MCP-1* و بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران ارتباط معنی‌داری نشان نداد، بااین‌حال با انجام آنالیز وابسته به جنس همراهی قابل‌توجهی بین این پلی‌مورفیسم و زنان مبتلا به بیماری بهجت مشاهده شد. باتوجه به تفاوت‌ها در علائم و شدت بیماری بین مردان و زنان، ممکن است تفاوت‌های ژنتیکی خاص جنسیتی در عملکرد MCP-1 درگیر باشد. بالا بودن فراوانی ژنوتایپ AA در زنان مبتلا به BD نسبت به زنان شاهد احتمالاً نشان‌دهنده اثر مستعد کنندگی این ژنوتایپ و فراوانی بالای آلل A به‌عنوان یک عامل خطر برای بیماری باشد، که وجود این آلل احتمال خطر ابتلا را ۲/۹۹ برابر افزایش می‌دهد. همچنین فراوانی پایین ژنوتایپ GG و آلل G در زنان بیمار اثر احتمالی محافظتی را در برابر بیماری پیشنهاد می‌کند.

هم راستا با یافته‌های ما مطالعه‌ای که در کره انجام شده، نشان داد که احتمالاً آلل A به‌عنوان ریسک فاکتور باعث افزایش شدت علائم بالینی بیماری در جمعیت کره می‌شود (۱۴). اما مطالعه انجام گرفته در چین نشان داد که احتمالاً ژنوتایپ AA اثر محافظتی و ژنوتایپ AG باعث استعداد ابتلا به بیماری می‌شود (۱۳).

تفاوت‌های مشاهده شده در نتایج به‌دست آمده از جمعیت‌های مختلف می‌تواند ناشی از عوامل مختلفی باشد، مانند تفاوت فراوانی آللی در جمعیت‌های مختلف که فرکانس آلل G در جمعیت‌های آسیایی و مکزیکی در مقایسه با نژاد قفقازی و آفریقایی آمریکایی افزایش یافته است (۲۷)، عامل دیگر ناهمگونی ژنتیکی جمعیت‌ها با نژادهای مختلف، و در آخر تعداد نمونه‌های بررسی شده می‌باشد.

از عواملی که نتایج را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد ترکیب جمعیتی و لایه بندی است. توزیع فراوانی ژنوتایپی نمونه‌های شاهد ما در تعادل هاردی واینبرگ قرار داشت که باعث می‌شود نتایج به‌دست‌آمده ارزشمند باشند و همه افراد موردمطالعه از جمعیت شمال غرب ایران بودند. حجم کم نمونه هم در مطالعه حاضر می‌تواند در محدودیت شایستگی نتایج به‌دست‌آمده تأثیر گذار باشد.

آزمایشاتی در سطح گسترده‌تر و در جمعیت‌هایی با نژاد متفاوت و همچنین بررسی هاپلوتایپ و ارتباط متقابل بین این پلی‌مورفیسم با پلی‌مورفیسم های دیگر این ژن و ژن‌های دیگر پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از تمامی خانواده‌های محترم بیماران که در این پروژه مشارکت داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

[1] Genome-wide association study

[2] domain

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

References:

1. Park UC, Kim TW, Yu HG. Immunopathogenesis of ocular Behcet's disease. J Immunol Res 2014;2014.
2. Paovic J, Paovic P, Sredovic V. Behcet's disease: systemic and ocular manifestations. BioMed Res Int 2013;2013.
3. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease–a contemporary review. J Autoimmun 2009;32(3): 178-88.
4. Cochereau-Massin I, Wechsler B, Le Hoang P, Le Thi HD, Girard B, Rousselie F, et al. Ocular prognosis in Behcet's disease. J Fr Ophtalmol 1991;15(5): 343-7.
5. Abdolmohammadi R, Bonyadi M. Polymorphisms of Promoter Region of TNF-α Gene in Iranian Azeri Turkish Patients with Behçet's Disease. J Korean Med Sci 2017;32(1): 33-7.
6. Leonardo NM, McNeil J. Behçet's disease: is there geographical variation? A review far from the Silk Road. Int J Rheumatol 2015;2015.
7. Pay S, Şimşek İ, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. Rheumatol Int 2007;27(5): 417-24.
8. Kaburaki T, Fujino Y, Kawashima H, Merino G, Numaga J, Chen J, et al. Plasma and whole-blood chemokine levels in patients with Behcet's disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003;241(5): 353-8.
9. Laing KJ, Secombes CJ. Chemokines. Developmental & Comparative Immunology. 2004;28(5): 443-60.
10. Ozer HT, Erken E, Gunesacar R, Kara O. Serum RANTES, MIP-1α, and MCP-1 levels in Behçet's disease. Rheumatol Int 2005;25(6): 487-8.
11. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. Science 1996;272(5258): 60.
12. Daly C, Rollins BJ. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2) in inflammatory disease and adaptive immunity: therapeutic opportunities and controversies. Microcirculation 2003;10(3-4): 247-57.
13. Hou S, Yang P, Du L, Jiang Z, Mao L, Shu Q, et al. Monocyte chemoattractant protein–1− 2518 A/G single nucleotide polymorphism in Chinese Han patients with ocular Behçet's disease. Hum Immunol 2010;71(1): 79-82.
14. Kim S-K, Jang W-C, Ahn Y-C, Lee S-H, Lee S-S, Hur J-W. Promoter -2518 single nucleotide polymorphism of monocyte chemoattractant protein-1 is associated with clinical severity in Behçet's disease. Inflamm Res 2012;61(6): 541–5.
15. Cho M-L, Kim J-Y, Ko H-J, Kim Y-H, Kim W-U, Cho C-S, et al. The MCP-1 promoter -2518 polymorphism in Behcet's disease: correlation between allele types, MCP-1 production and clinical symptoms among Korean patients. Autoimmunity 2004;37(1): 77–80.
16. disease CfdoBs. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet 1990;335: 1078-80.
17. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. J Clin Epidemiol 2008;61(10): 991-6.
18. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. New England J Med 1999;341(17): 1284-91.
19. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. Nature Rev Rheumatol 2007;3(3): 148.
20. Altenburg A, Mahr A, Maldini C, Kneifel CE, Krause L, Kötter I, et al. [Epidemiology and clinical aspects of Adamantiades-Behçet disease in Gemany. Current data]. Ophthalmologe 2012;109(6): 531–41.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

21. Yabuki K, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Palimeris G, Stavropoulos C, et al. Association of MICA gene and HLA-B*5101 with Behçet's disease in Greece. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40(9): 1921–6.
22. Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Katsuyama Y, Ando H, Nomura E, et al. Analysis of microsatellite polymorphism around the HLA‐B locus in Iranian patients with Behçet's disease. Tissue Antigens 2002;60(5): 396-9.
23. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. Nature Gen 2010;42(8): 698-702.
24. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. Nature Gen 2010;42(8): 703-6.
25. Xavier JM, Shahram F, Davatchi F, Rosa A, Crespo J, Abdollahi BS, et al. Association study of IL10 and IL23R–IL12RB2 in Iranian patients with Behcet's disease. Arthritis Rheum 2012;64(8): 2761-72.
26. Mukaida N, Harada A, Yasumoto K, Matsushima K .Properties of Pro‐Inflammatory Cell Type‐Specific Leukocyte Chemotactic Cytokines, Interleukin 8 (IL‐8) and Monocyte Chemotactic and Activating Factor (MCAF). Microbiol Immunol 1992;36(8): 773-89.
27. Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. Biochem Biophys Res Commun 1999;259(2): 344-8.
28. Miyazaki S, Matsukawa A, Ohkawara S, Takagi K, Yoshinaga M. Neutrophil infiltration as a crucial step for monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 to attract monocytes in lipopolysaccharide-induced arthritis in rabbits. Inflamm Res 2000;49(12): 673-8.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

Original Article

STUDYING THE RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISMS -2518A/G *MCP-1* GENE WITH BEHCET'S DISEASE IN THE POPULATION OF THE NORTH WEST OF IRAN

Maryam Ghaffari Laleh[1], Morteza Jabbarpour Bonyadi[2], Mohammad Hossein Jabbarpour Bonyadi [3]*

Received: 27 Apr, 2017; Accepted: 22 Jul, 2017

Abstract

Background & Aims: Behcet's disease (BD) is an inflammatory vasculitis of unclear etiology. *MCP-1* gene is a member of the C-C chemokines family that is a chemotactic factor for monocytes. The results obtained have shown that the -2518A/G polymorphism of *MCP-1* gene is associated with BD. The aim of this study was to evaluate the possible involvement of this polymorphism and Behcet's disease in the population of the North West of Iran.

Materials & Methods: A case-control association study was performed on 72 BD patients and 78 geographically healthy controls using PCR-RFLP. The results were analyzed with chi-square and Fisher exact test.

Results: Statistical analysis did not show a significant relationship between this polymorphism and BD. But when gender association analysis was adjusted for gender, the results showed that the frequency of AA genotype in female patients and controls was respectively 16 (66.67%) and 14 (43.75%) with p=0.00 and the frequency of GG genotype in female patients and controls was respectively 0 (0%) and 6 (18.75%) with p=0.00. A allele frequency was 40 (83.33%) in female patients and 40 (62.5%) in female control with p=0.00 and G allele frequency was 8(16.67%) in female patients and 24 (37.5%) in female controls with p=0.00.

***Conclusion*:** The present study did not show any significant correlation between polymorphisms -2518A/G *MCP-1* gene and Behçet disease in the population of the North West of Iran. However, there was a significant association between this polymorphism and women with Behcet's disease by performing gender-related analysis. High frequency of AA genotypes and low frequency of GG genotype in female patients compared to females control suggest a very strong association between the genotypes of this polymorphism with BD in female population of the North West of Iran. A allele seems to display a protective association, whereas G allele might be a susceptible factor for females suffering BD in North West of Iran.

Keywords: Behcet's disease, Polymorphism, *MCP-1* gene, PCR-RFLP

Address: Center of Excellence for Biodiversity, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
Tel: +984133357622
Email: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

SOURCE: URMIA MED J 2017: 28(6): 424 ISSN: 1027-3727

[1] MSc, Center of Excellence for Biodiversity Faculty, of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

[2] Associate Professor, Center of Excellence for Biodiversity, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran, (Corresponding Author)

[3] Ophthalmologist, Ophthalmic Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences & Health Services, Tehran, Iran

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]