پلی مورفیسم ژن‌های اینترفرون گاما ۸۷۴+ و اینترلوکین ده ۱۰۸۲- در افراد سالم

دکتر عیسی عبدی راد[۱]، مرتضی باقری[۲]، دکتر میر داود عمرانی[۳]، دکتر هاله نوروزی پاک زاد[۴]

تاریخ دریافت ۸۷/۸/۲۸، تاریخ پذیرش ۸۸/۷/۲۹

چکیده

پیش زمینه و هدف: برخی از پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتوری یا سایر توالی‌های تنظیم کننده ژن سایتوکاین‌ها قرار دارند و با افزایش یا کاهش سطح تولید سایتوکاین‌ها در ارتباط هستند. هدف از انجام این تحقیق بررسی پلی مورفیسم ژن‌های اینترفرون گاما (۸۷۴+) و اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) در جمعیت سالم می‌باشد.

مواد و روش کار: ۱۰۹ فرد سالم در مطالعه شرکت کردند. برای تعیین ژنوتایپ‌های افراد فن ASO-PCR اجرا شد.

یافته‌ها: فراوانی آلل‌های A و T ژن اینترفرون گاما (۸۷۴+)، به ترتیب ۵۰/۹۲ درصد و۴۹/۰۸ درصد می‌باشد و بیشترین فراوانی ژنوتایپ‌ها مربوط به A/T با فراوانی ۵۴/۱۳ درصد است. فراوانی آلل‌های A و G ژن اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) نیز به ترتیب ۵۰/۹۲ درصد و ۴۹/۰۸ درصد می‌باشد و در این مورد همچنین فراوانی ژنوتایپ A/G با اختصاص ۹۶/۳۳ درصد بیشترین بود.

بحث و نتیجه گیری: آلل‌های A وT در ژن اینترفرون گاما (۸۷۴+) در تعادل هاردی – واینبرگ بودند درحالی‌که آلل‌های A و G در ژن اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) از قانون هاردی واینبرگ تبعیت نمی‌کردند.

کلید واژه‌ها: پلی مورفیسم، اینتر فرون گاما ۸۷۴+، اینترلوکین ده ۱۰۸۲-

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره چهارم، ص ۳۱۲-۳۰۷، زمستان ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: ارومیه، مرکز آموزشی و درمانی شهید مطهری، بخش ژنتیک، تلفن۲۲۴۰۱۶۶- ۰۴۴۱

Email: isaabdirad@umsu.ac.ir

مقدمه

پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) به‌صورت تغییر توالی ژنوم موجودات است. پلی مورفیسم‌های مختلفی در ژنوم انسان موجود است و آن‌ها عبارتند از: SNP (پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی)، DIP (حذف یا افزایش چند باز) و STR (توالی‌های کوتاه تکرار شونده). پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی رایج‌ترین تغییرات توالی در مکان‌های مشخص از ژنوم انسان محسوب می‌شوند. و تقریباً ۹۰ درصد از تغییرات توالی ژنوم را شامل می‌شوند (۱). تقریباً با فراوانی ۱ در ۱۰۰۰ باز وجود دارند (۱). وقوع پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در توالی‌های تکرار شونده اینترون‌ها و ژن‌های کاذب بیشتر و در اگزون‌ها کم‌تر اتفاق می‌افتد. تقریباً ۵۰ درصد پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی نواحی کد کننده منجر به بروز موتاسیون‌های اشتباهی می‌شوند و مابقی منجر به موتاسیون‌های خاموش می‌گردد (۲). با توجه به جایگاه وقوع پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی تقریباً ۲۰ درصد از پلی مورفیسم‌های غیر هم معنی اثر حذفی روی ساختار پروتئین دارند(۳). براساس اطلاعات موجود در ارتباط با موتاسیون‌های ژن‌های انسان (۴)، موتاسیون‌های اشتباه تقریباً مسئول۵۰ درصد کل موتاسیون‌های شناخته شده‌ای هستند که باعث بیماری‌های ژنتیکی می‌شوند. هر ژن تقریباً چهار پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه کد کننده (cSNP) با فراوانی

[۱] دانشیار ژنتیک پزشکی، بخش ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

[۲] مربی ژنتیک، بخش ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[۳] دانشیار ژنتیک، بخش ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[۴] پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

بیش از ۱ درصد در جمعیت را شامل می‌شود. SNP وcSNP در توالی تنظیم کننده به‌طور غالب عملکرد ژن را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۵). SNP ها خصوصیات اختصاصی افراد مثل استعداد ابتلا به بیماری‌های چند فاکتوری نظیر بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و بیماری‌های ایمونولوژیک را تعیین می‌کنند (۶). همچنین نتایج بررسی‌ها نشان داده است که پلی مورفیسم ژن سایتوکاین‌ها با بروز و پیشرفت بیماری‌ها ارتباط دارد (۶). اینترلوکین ده به عنوان سایتوکاین پلیوتروپیک، می‌تواند نقش ضد التهابی و سرکوب کننده ایمنی داشته باشد و همچنین تولید و تمایز سلول‌های B و تولید ایمونوگلوبولین‌ها (رده سلولی Th2) را تشدید نماید (۷). ژن کد کننده اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) روی کروموزوم یک قرار دارد (۸). اینترلوکین ده با کاهش علایم بیماری پیوند علیه میزبان ارتباط دارد (۹). اینترفرون گاما (۸۷۴+) توسط سلول‌های $T\ CD4^+$ و $T\ CD8^+$ و سلول‌های کشنده طبیعی ترشح می‌شود و از طریق رسپتور اینترفرون گاما اثر خود را ایفا می‌کند. ژن اینترفرون گاما (۸۷۴+) روی کروموزوم ۱۲ قرار دارد. اینترفرون گاما به-عنوان سایتوکاین پیش التهابی بیماری پیوند علیه میزبان را تنظیم می‌نماید (۱۰) و با رد پیوند کلیه (۱۱) و فیبروز پیوند ریه (۱۲) مرتبط شناخته شده است. این مطالعه در نوع خود برای اولین بار در استان آذربایجان غربی انجام می‌گردد. هدف از انجام این پژوهش تعیین کردن فراوانی پلی مورفیسم‌های ژن‌های اینترفرون گاما (۸۷۴+) و اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) در افراد سالم از استان آذربایجان غربی می‌باشد.

مواد و روش کار

۱۰۹ نفر از میان مراجعه کنندگان بخش سیتوژنتیک و پزشکی مولکولی بیمارستان شهید مطهری ارومیه که در سابقه پزشکی آن‌ها بعد از مشاوره و بررسی‌های لازم سابقه بیماری مادرزادی یا مشکل خاصی وجود نداشتند، به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. هر نوع ناهنجاری نظیر بیماری‌های ژنتیکی و مادرزادی از شرایط خروج از مطالعه محسوب می‌شد. ۳-۵ سی سی خون محیطی برای استخراج DNA از افراد سالم اخذ شده و به لوله‌های فالکون ۲۰ سی سی حاوی ۵۰۰ میکرولیتر EDTA به‌عنوان ماده ضد انعقاد خون منتقل گردید. DNA ژنومی با استفاده از روش استاندارد نمک اشباع که قبلا توسط میلر و همکاران توصیف شده استخراج شد (۱۳). فن ASO-PCR برای تعیین کردن ژنوتایپ سایتوکاین‌ها در افراد سالم اجرا شد. برای تعیین کردن ژنوتایپ اینترفرون گاما (۸۷۴+) (۱۴)، پرایمر عمومی ´۳-TCAACAAAGCTGATACTCCA- ´۵ و پرایمر اختصاصی آلل T ´۳-TTCTTACAACACAAAATCAAATCT - ´۵ و پرایمر اختصاصی آلل A ´۳-TTCTTACAACACAAAATCAAATCA - ´۵ و همچنین برای تعیین کردن ژنوتایپ اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) (۱۵)، پرایمر عمومی ´۳-CAGCCCTTCCATTTTACTTTC- ´۵ و پرایمر اختصاصی آلل G ´۳-TACTAAGGCTTCTTTGGGAG- ´۵ و پرایمر اختصاصی آلل A ´۳-CTACTAAGGCTTCTTTGGGAA- ´۵ بکار رفت. به ازای هر نفر ۲ واکنش PCR برای هر ژن تحت شرایط ذیل اجرا شد:

برای ژن اینترفرون گاما، ۱۰ سیکل (دمای دناتوراسیون ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای آنلینگ ۶۲ درجه سانتی گراد به مدت ۵۰ ثانیه و دمای اکستانسیون ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه) و ۲۰ سیکل بعدی (دمای دناتوراسیون ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه، دمای آنلینگ ۵۶ درجه سانتی گراد به مدت ۵۰ ثانیه و دمای اکستانسیون ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه) و برای ژن اینترلوکین ۱۰، ۳۰ سیکل (دمای دناتوراسیون ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای آنلینگ ۵۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و دمای اکستانسیون ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه). ژل آگاروز ۱/۵ درصد برای انجام الکتروفورز و جداسازی محصولات PCR تهیه شد. سپس با قرار دادن ژل آگاروز حاوی اتیدیوم بروماید روی لامپ UV حضور یا عدم حضور محصولات PCR تعیین شد. فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مشاهده شده با شمارش مستقیم بدست آمد. فراوانی آلل اول (p) برابر است با حاصل کسر زیر:

[۲× N] / [(فراوانی مشاهده شده هتروزیگوت) + (فراوانی مشاهده شده هموزیگوت برای آلل اول)×۲]=P

N برابراست با حاصلجمع کل ژنوتایپ‌های مشاهده شده

و فراوانی آلل دوم $q = 1 - p$

فراوانی ژنوتایپ مورد انتظار برای افراد هموزیگوت برای آلل اول برابر است با حاصل ضرب $p^2 \times N$

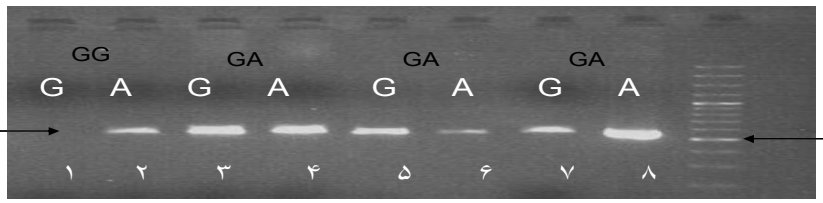
فراوانی ژنوتایپ مورد انتظار برای افراد هموزیگوت برای آلل دوم برابر است با حاصل ضرب $q^2 \times N$

و فراوانی ژنوتایپ مورد انتظار برای افراد هتروزیگوت برابر است با حاصل ضرب $2 \times p \times q \times N$

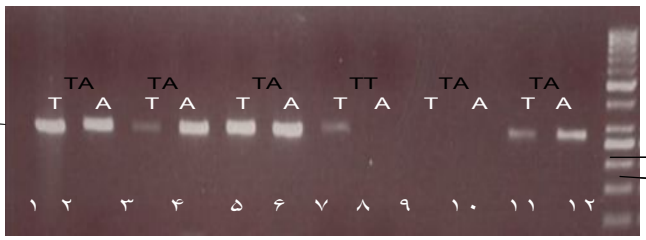
پیرسون کای اسکوئر برای تست تعادلی هاردی واینبرگ محاسبه گردید. P-value کم‌تر از ۵ درصد معنی‌دار قلمداد شد.

یافته‌ها

نتایج بدست آمده از این پژوهش در جدول ۱ خلاصه شده است. شکل‌های ۱ و ۲ به ترتیب مربوط به قطعات تکثیر یافته و محصولات PCR ژن‌های اینتر لوکین ۱۰ (۱۰۸۲-) و اینترفرون گاما (۸۷۴+) روی ژل آگاروز ۱/۵ در صد می‌باشد. فراوانی آلل‌های A و T ژن اینترفرون گاما (۸۷۴+)، به ترتیب ۵۰/۹۲ درصد و ۴۹/۰۸درصد می‌باشد و فراوانی ژنوتایپ A/T معادل ۵۴/۱۳ درصد بوده که ار فراوانی بقیه ژنوتایپ‌ها بیشتر است. فراوانی آلل‌های A و G ژن اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) نیز به ترتیب ۵۰/۹۲ درصد و ۴۹/۰۸ درصد می‌باشد و در این مورد همچنین فراوانی ژنوتایپ A/G با اختصاص ۹۶/۳۳ درصد بیشترین بود. آلل‌های A وT در ژن اینترفرون گاما (۸۷۴+) در تعادل هاردی – واینبرگ بودند (χ^2 = ۰/۷۵ و P value = ۰/۶) درحالی‌که آلل‌های A و G در ژن اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) از قانون هاردی واینبرگ تبعیت نمی‌کردند (χ^2 = ۹۳/۷۲ و P value< ۰). مقایسه فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مورد نظر با برخی از جمعیت‌های دیگر غیر ایرانی نشان می‌دهد: از لحاظ فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های اینترفرون گاما از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (P> ۰/۰۵) ولی از بابت اینترلوکین ده فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌ها اختلاف معنی‌داری از لحاظ آماری داشتند (P<۰/۰۵) (جداول ۲ و۳).



شکل شماره (۱): نمونه محصول PCR ژن اینتر لوکین ۱۰ (۱۰۸۲-) روی ژل آگاروز ۱/۵ در صد



شکل شماره (۲): نمونه محصول PCR ژن اینترفرون گاما (۸۷۴+) روی ژل آگاروز ۱/۵ درصد

جدول شماره (۱): فراوانی‌های آلل‌ها و ژنوتایپ‌های اینترفرون گاما و اینترلوکین ده در ۱۰۹ فرد سالم از استان آذربایجان غربی

پلی مورفیسم	آلل	فراوانی آلل	در صد فراوانی آلل	ژنوتایپ	فراوانی ژنوتایپ	در صد فراوانی ژنوتایپ	فراوانی ژنوتایپ مورد انتظار	χ^2	p value
اینترفرون گاما +۸۷۴	A	۱۱۱	۵۰/۹۲	A/A	۲۶	۲۳/۸۵	۲۸/۲۶	۰/۷۵	۰/۶
	T	۱۰۷	۴۹/۰۸	A/T	۵۹	۵۴/۱۳	۵۴/۴۸		
				T/T	۲۴	۲۲/۰۲	۲۶/۲۶		
اینترلوکین ده -۱۰۸۲	A	۱۱۱	۵۰/۹۲	A/A	۳	۲/۷۵	۲۸/۲۶	۹۳/۷۲	۰/۰۰
	G	۱۰۷	۴۹/۰۸	A/G	۱۰۵	۹۶/۳۳	۵۴/۴۸		
				G/G	۱	۰/۹۱۷	۲۶/۲۶		

جدول شماره (۲): درصد فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های اینترلوکین ده ۱۰۸۲- (A/G) در مطالعه حاضر در مقایسه با جمعیت‌های دیگر غیر ایرانی

جمعیت	آذربایجان غربی	ایتالیا	نژاد قفقازی ایتالیا	انگلستان	کره	افریقای جنوبی	منچستر انگلستان	چین	سوئد	اسپانیا
آلل										
A	۵۰/۹۲		۶۳	۴۷/۴	۱۰۰	۶۰	۵۱	۹۴	۴۷۰/۷	۴۶
G	۴۹/۰۸		۳۷	۵۲/۶	۰	۴۰	۴۹	۶	۵۲۰/۳	۵۴
ژنوتایپ										
A/A	۲/۷۵	۳۳			۱۰۰	۴۱/۷۶			۲۱۰/۵	۲۱
A/G	۹۶/۳۳	۵۱			۰	۳۵/۷۱			۵۲۰/۳	۵۰
G/G	۰/۹۱۷	۱۶			۰	۲۲/۵۳			۲۶۰/۲	۲۹
تعداد	۱۰۹	۱۰۰	۷۲۶	۱۵۲	۱۷۹	۱۸۲	۶۶۰	۱۶۶	۱۰۷	۱۰۰
رفرنس	مطالعه حاضر	۱۹	۲۰	۲۱	۲۲	۲۳	۱۷	۲۴	۱۵	۲۵

جدول شماره (۳): درصد فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های اینترفرون گاما ۸۷۴+ (A/T) در مطالعه حاضر و در جمعیت‌های دیگر غیر ایرانی

جمعیت	آذربایجان غربی	نژاد قفقازی ایتالیا	افریقای جنوبی	اسپانیا
آلل				
A	۵۰/۹۲	۵۵/۳	۸۶	۵۶
T	۴۹/۰۸	۴۴/۷	۱۴	۴۴
ژنوتایپ				
A/A	۲۳/۸۵	۳۳	۷۷	۳۱
A/T	۵۴/۱۳	۴۶/۸	۱۹	۵۰
T/T	۲۲/۰۲	۲۱/۲	۴	۱۹
تعداد	۱۰۹	۳۶۳	۱۰۳	۱۰۰
رفرنس	مطالعه حاضر	۲۰	۲۳	۲۵

بحث و نتیجه‌گیری

در این تحقیق ما فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های اینترفرون گاما (۸۷۴+) و اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) را آنالیز کردیم. نتایج چندین مطالعه تحقیقاتی نشان داده است که بین پلی مورفیسم‌های اینترفرون گاما (۸۷۴+) و اینترلوکین ده (۱۰۸۲-) و سطح تولید سایتوکاین‌ها ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۱۶). سه پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ۱۰۸۲G/A-، T/C ۸۱۹- و ۵۹۲A/C- در ژن اینترلوکین ده شناخته شده است(۱۶). پلی مورفیسم اینترلوکین ده در ناحیه۱۰۸۲- سطح نسخه برداری را تغییر می‌دهد؛ آلل G مسئول افزایش سطح تولید و آلل A مسئول کاهش سطح تولید اینترلوکین ده می‌باشد (۱۶). مطابق با پلی مورفیسم این سه ناحیه هاپلوتایپ‌های مورد نظر شناسایی شده عبارتند از: هاپلوتایپ‌های GCC (مسئول تولید بالای اینترلوکین ده) و ATA و ACC (مسئول تولید پایین اینتر لوکین ده). در افراد سالم تولید متوسط اینترلوکین ده (هاپلوتایپ‌های GCC/ACC و یا GCC/ATA) رایج می‌باشد (۱۶). در مطالعه ما ژنوتایپ A/G بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده است. شش فرم آللی متغیر برای توالی تکراری CA در اینترون اول ژن اینترفرون گاما و یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه ۸۷۴+ وجود دارد. Perry و همکاران در سال ۱۹۹۸ نشان دادند بین آلل T در ناحیه ۸۷۴+ ژن اینترفرون گاما و افزایش سطح تولید اینترفرون گاما ارتباط وجود دارد (۱۷). دو آلل که به‌طور معمول در این توالی میکروساتلایت دیده می‌شود شامل تکرارهای ۱۲ و ۱۳ تایی می‌باشد. آلل با تکرار ۱۲ تایی در شرایط آزمایشگاهی با تولید بالای اینترفرون گاما نسبت به آلل دیگر

ارتباط دارد. تغییر آلل T به A در ابتدای ژن ناحیه پنج پریم توالی تکراری CA ژن اینترفرون گاما با توسعه توالی‌های تکراری $(CA)_n$ ارتباط دارد. در صورت توسعه توالی $(CA)_n$ تولید اینترفرون گاما کاهش می‌یابد. ژنوتایپ‌های اینترفرون گاما (۸۷۴+)، شامل T/T (مسئول تولید بالا)،T/A (مسئول تولید متوسط) وA/A (مسئول تولید پایین) می‌باشد. تولید سطح متوسط اینترفرون گاما یعنی ژنوتایپ T/A در افراد سالم رایج می‌باشد (۱۸). در مطالعه ما فراوانی ژنوتایپ T/A اینترفرون گاما (۸۷۴+) ۵۴/۱۳ درصد می‌باشد. با توجه به این‌که پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی بیشترین تغییرات را در توالی ژنوم به‌وجود می‌آورند؛ می‌توانند به‌عنوان منبع عظیم تشکیل دهنده مارکرهای مولکولی با کاربردهای مختلف و متنوع برای مطالعات همبستگی، آنالیز Linkage disequilibrium و همبستگی ژنوتایپ - فنوتایپ بکار رود و همچنین در بهبود روش‌های تشخیصی - درمانی و مطالعه روی خصوصیات شخصی افراد برای تولید داروهای اختصاصی مطابق با مارکرهای فردی مفید باشد. مطالعه جمعیت نرمال می‌تواند قسمتی از مطالعات آنتروپومتریک و به عنوان پایه برای تحقیقات در زمینه بیماری‌های مختلف مرتبط با سایتوکاین‌ها و پلی مورفیسم ژن سایتوکاین‌ها بکار رود.

تقدیر و تشکر

هزینه‌های این پژوهش توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تامین گردید.

References:

1. Hollegaard MV, Bidwell JL. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3. Genes Immun 2006; 7(4):269-76.
2. Stephens JC, Schneider JA, Tanguay DA, Choi J, Acharya T, Stanley SE, et al. Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. Science 2001; 293(5529):489-93.
3. Sunyaev S, Ramensky V, Koch I, Lathe W 3rd, Kondrashov As, Bork P. Prediction of deleterious human alleles. Hum Mol Genet 2001; 10: 591-7.
4. Krawczak M, Ball EV, Fenton I, Stenson PD, Abeysinghe S, Thomas N, Cooper DN. Human gene mutation database— a biomedical information and research resource. Hum Mutat 2000; 15:45–51.
5. Syvanen AC, Landegren U, Isaksson A, Gyllensten U, Brookes AJ. Enthusiasm mixed with skepticism about single nucleotide polymorphism markers for dissecting complex disorders. Eur J Hum Genet 1999; 7:98–101.
6. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. Science 1996; 273: 1516-7.
7. Lalani I, Bhol K, Ahmed AR. Interleukin-10: biology, role in inflammation and autoimmunity. Ann. Allergy Asthma Immunol 1997; 79, 469–83.
8. Kim JM, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Khan TA, Moore KW. Structure of the mouse IL-10 gene and chromosomal localisation of the mouse and human genes. J Immunol 1992; 148: 3618.
9. Holler E, Roncarolo MG, Hintermeier-Knabe R, Eissner G, Ertl B, Schulz U, et al. Prognostic significance of increased IL-10 production in patients prior to allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 237-41.
10. Ferrara JL, Cooke KR, Pan L, Krenger W. The immunopathophisiology of acute graft versus host disease. Stem Cells 1996; 14: 473-89.
11. Asderakis A, Sankaran D, Pravica V. High producer interferon gamma and interleukin 10 genotype is associated with increased frequency of acute rejection episodes in kidney transplant recipients. British Transplantation Society 1st Annual Congress; 1998.
12. Awad M, Pravica V, Perrey C, El Gamel A, Yonan N, Sinnott PJ, et al. CA repeat allele polymorphism in the first intron of the human interferon gamma gene is associated with lung allograft fibrosis. Hum Immunol 1999; 60: 343-6.
13. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from

human nucleated cells. Nucleic Acids Res1988; 16: 1215.

14. Pravica V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production. Hum Immunol 2000; 61: 863-6.
15. Huang DR, Zhou Y, Xia SQ, Liu L, Pirskanen R, Lefvert AK. Markers in the promoter region of interleukin-10 gene in myasthenia gravis: implications of diverse effects of IL-10 in the pathogenesis of the disease. J Neuroimmunol 1999; 94(1-2):82-7.
16. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnot PJ, Hutchinson IV. An investigation of the polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunogenet 1997; 24(1):1-8.
17. Perrey C, Pravica V, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor-beta 1 and tumour necrosis factoralpha genes. Transpl Immunol 1998; 6:193-7.
18. Pravica V, Asderakis A, Perrey C, Hajeer A, Sinnott PJ, Hutchinson IV. In vitro production of IFN-gamma correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN-gamma gene. Eur J Immunogenet 1999; 26: 1.
19. Giordani L, Bruzzi P, Lasalandra C, Quaranta M, Schittulli F, Ragione FD, et al. Association of Breast Cancer and Polymorphisms of Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor α Genes. Clin Chem 2003; 49(10): 1664-7
20. Poli F, Nocco A, Berra S, Scalamogna M, Taioli E, Longhi E, et al. Allele frequencies of polymorphisms of TNFA, IL-6, IL-10 and IFNG in an Italian Caucasian population. Eur J Immunogenet 2002; 29: 237–40
21. Reynard MP, Turner D, Navarrete CV. Allele frequencies of polymorphisms of the tumor necrosis factor-αinterleukin-10, interferon-γ and interleukin-2 in a North European Caucasoid group from the UK. Eur J Immunogenet 2000; 27: 241.
22. Roh JW, Kim MH, Seo SS, Kim SH, Kimb JW, Park NH, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and cervical cancer risk in Korean women. Cancer Lett 2002; 184(1): 57–63
23. Govan VA, Carrara HR, Sachs JA, Hoffman M, Stanczuk GA, Williamson AL. Ethnic differences in allelic distribution of IFN-g in South African women but no link with cervical cancer. J Carcinog 2003; 2(1):3.
24. Mok CC, Lanchbury JS, Chan DW, Lau CS. Interleukin-10 promoter polymorphisms in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998; 41(6):1090-5.
25. Lopez-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R, Gonzalez A, Codoceo R, Madero R, et al. Interferon Gamma and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Pulmonary Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 67 (7): 970-5.