مقاله پژوهشي

بررسی همراهی چندشکلی rs1051792 ژن *MICA* و عفونت سایتومگالوویروس در گیرندگان پیوند کلیه

پریسا گوزلی[۱]، نرگس زینال زاده[×۲]، محمد خلج کندری[۳]، محمدرضا اردلان[۴]، نگین فرزامی کیا[۵]

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۸/۰۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۱۰/۰۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: عفونت سایتومگالوویروس یکی از شایع‌ترین عفونت‌ها در گیرندگان پیوند کلیه است. این افراد به دلیل مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، سیستم ایمنی ضعیفی دارند و عوارض ابتلا به عفونت مذکور شامل رد پیوند، در آن‌ها قابل‌مشاهده هست. ژن *MICA* یک پروتئین مرتبط با استرس را کد می‌کند که در پاسخ‌دهی به ویروس در سلول‌های آلوده و نیز در سرطان‌ها نقش دارد. rs1051792 یکی از چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی ژن *MICA* هست که منجر به یک جهش غیر هم‌معنی می‌شود و دو آلل حاصل از این جایگزینی دارای ویژگی اتصال قوی (*MICA*-129Met) و اتصال ضعیف (*MICA*-129Val) به گیرنده NKG2D هستند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی همراهی چندشکلی rs1051792 *MICA* و عفونت سایتومگالوویروس در گیرندگان پیوند کلیه در یک جمعیت از شمال غرب ایران بود.

مواد و روش کار: نمونه‌های موردبررسی شامل ۵۱ فرد بیمار گیرنده پیوند کلیه با عفونت سایتومگالوویروس و ۵۰ فرد کنترل گیرنده پیوند کلیه بدون عفونت سایتومگالوویروس بودند. ژنوتیپ‌ها با استفاده از روش PCR-RFLP تعیین شدند.

یافته‌ها: درصد فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG در گروه بیمار به ترتیب ۱۷/۶۴، ۴۵/۰۹ و ۳۷/۲۵ و در گروه کنترل ۱۶، ۴۸ و ۳۶ درصد به دست آمدند و طبق بررسی‌های آماری، توزیع ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در میان گروه‌های کنترل و بیمار تفاوت معناداری نداشت ($p>0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر از همراهی چندشکلی rs1051792 *MICA* و استعداد ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس در گیرندگان پیوند کلیه حمایت نمی‌کند. این مسئله لزوم بررسی سایر چندشکلی‌های ژنتیکی کاندید در جمعیت موردمطالعه را نشان می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: عفونت سایتومگالوویروس، پیوند کلیه، rs1051792، ژن *MICA*، *MICA*-129Met/Val.

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره هشتم، ص ۵۸۸-۵۸۱ ، آبان ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: تبریز، بلوار ۲۹ بهمن، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی، گروه علوم جانوری. تلفن: ۲۷۴۴-۳۳۳۹-۰۴۱

Email: zeinalzadeh@tabrizu.ac.ir, nzeinalzadeh@gmail.com

مقدمه

طبق گزارشات متعدد حدود ۴۰-۹۰ درصد انسان‌ها آلوده به سایتومگالوویروس (CMV[1]) می‌باشند (۱ و ۲). این ویروس می‌تواند از مسیرهای مختلف مانند انتقال خون، پیوند اعضای بدن یا پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز منتقل شود (۳). CMV پس از عفونت اولیه، نهفتگی مادام‌العمر ایجاد می‌کند و وقتی مقاومت بدن کاهش می‌یابد، دوباره فعال می‌شود. تشخیص عفونت CMV زمانی صورت می‌گیرد که شواهدی از تکثیر ویروس مشاهده شود و تشخیص بیماری ناشی از آن، زمانی که تکثیر با علائم بالینی همراه باشد (۴). معمولاً در جمعیتی با سیستم ایمنی سالم، عفونت سایتومگالوویروس بدون علامت است یا علائمی مشابه سندرم شبه مونو نوکلئوز دارد ولی در افراد گیرنده پیوند با نقص ایمنی، بیماری سایتومگالوویروس می‌تواند با تب، لنفوسیتوز، نوتروپنی، ذات‌الریه، بیماری‌های دستگاه گوارش، هپاتیت، پانکراتیت، آنسفالیت، میوکاردیت، نفریت، سیستیت (عفونت مثانه) یا بیماری مخاطی همراه باشد (۳).

عفونت اولیه یا ثانویه CMV شایع‌ترین عفونت در بیماران پیوند کلیه است (۵) و ۴۰-۱۰۰ درصد از افراد گیرنده پیوند کلیه

[۱] کارشناسي ارشد ژنتيک، گروه علوم جانوري، دانشکده علوم طبيعي، دانشگاه تبريز، تبريز، ايران
[۲] استاديار ژنتيک مولکولي، گروه علوم جانوري، دانشکده علوم طبيعي، دانشگاه تبريز، تبريز، ايران (نويسنده مسئول)
[۳] دانشيار ژنتيک مولکولي، گروه علوم جانوري، دانشکده علوم طبيعي، دانشگاه تبريز، تبريز، ايران
[۴] استاد نفرولوژي، مرکز تحقيقات کليه، مرکز آموزشي درماني و تحقيقاتي امام رضا، تبريز، ايران
[۵] دانشجوي دکتري پزشکي مولکولي، مرکز تحقيقات کليه، مرکز آموزشي درماني و تحقيقاتي امام رضا، تبريز، ايران

[1] Cytomegalovirus

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-14]

[DOI: 10.52547/umj.32.8.581]

از عفونت CMV و حدود ۷۰ درصد آن‌ها، از بیماری ناشی از CMV رنج می‌برند (۳). در صورت بروز پاسخ ایمنی بیش‌ازحد به سایتومگالوویروس، ریسک رد حاد (AR[2]) پیوند آلوگرافت، فیبروز بینابینی و آتروفی توبولار افزایش می‌یابد (۶). خطر ابتلا به عفونت این ویروس درمجموع به وضعیت سرمی فرد اهداکننده و گیرنده پیوند بستگی دارد. البته سن بالای اهداکننده (< ۶۰ سال)، نوتروپنی و نوع داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی از دیگر عوامل خطر محسوب می‌شوند (۳،۴).

ژن *MICA* در جایگاه MHC و نزدیک به ژن کد کننده‌ی آنتی‌ژن لوکوسیت B انسان[3] قرار دارد و یک پروتئین مرتبط با استرس را رمزگذاری می‌کند (۷). پروتئین MICA به دو شکل مولکول‌های غشایی و محلول (sMICA[4]) می‌باشد که هرکدام خصوصیات زیست‌شناختی متمایزی دارند (۸). بیان بالای این پروتئین در بافت‌ها، نشانگر استرس ناشی از ویروس، تومور بدخیم یا پرفیوژن مجدد در پیوند آلوگرافت است (۹). برخلاف مولکول‌های کلاسیک MHC کلاس I، *MICA* در ارائه آنتی‌ژن نقشی ندارد بلکه به‌عنوان یک لیگاند برای گیرنده سلول کشنده طبیعی (NK[5]) گروه ۲ عضو D (NKG2D)، که بر سطح سلول‌های T CD8+ و NK بیان می‌شود، عمل می‌کند (۸).

بیان *MICA* در طی عفونت ویروسی، توسط عوامل ویروسی و از طریق مکانیسم‌های پاسخ استرس سلولی القا می‌شود (۱۰). عملکرد پروتئین MICA بدین‌صورت است که سلول‌های NK، سلول‌های T CD8+ و سلول‌های T را که در تولید سیتوکاین التهابی نقش دارند و نیز تکثیر زیرمجموعه خاصی از سلول‌های T را در تعامل با گیرنده فعال‌کننده NKG2D فعال می‌کند (۱۱). در شرایط خاص عفونت سیتومگالوویروس، CMV با هدف قرار دادن و تنظیم کاهشی[6] لیگاندهای NKG2D در چندین نقطه بازرسی[7] از دست سیستم ایمنی میزبان می‌گریزد (۱۲). نتیجه نهایی تعامل ضعیف میان لیگاند (MICA) و گیرنده (NKG2D) می‌تواند نقص در فعال‌سازی سلول‌های NK و یا سلول‌های لنفوسیت T سیتوتوکسیک باشد (۱۳).

نقش چندشکلی‌های ژن *MICA* در عفونت‌ها، بیماری‌های خود ایمنی و سرطان‌های متفاوت موردمطالعه قرار گرفته است (۱۴ و ۱۵). چندشکلی (rs1051792) *MICA*-129Val/Met یکی از چندشکلی‌های مطرح این ژن می‌باشد که باعث رخداد یک جهش غیر هم‌معنی شده و در تمایل لیگاند به گیرنده NKG2D نقش‌آفرینی می‌کند (۸ و ۱۶). طبق مطالعات صورت گرفته، آلل متیونین دار نسبت به آلل والین دار تقریباً ۱۰ تا ۵۰ برابر تمایل بیشتری به NKG2D دارد (۱۷) و ارتباط بالینی *MICA*-129Val/Met در مطالعات همراهی مختلفی ازجمله در اختلالات خود ایمنی، بدخیمی‌ها و عفونت‌ها موردتوجه قرار گرفته است (۷، ۱۸).

در مطالعه حاضر که به‌صورت مورد-شاهدی انجام پذیرفت، ما به بررسی وجود ارتباطی معنادار بین چندشکلی rs1051792 ژن *MICA* و عفونت سایتومگالوویروس در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه (KTR[8]) در یک جمعیت از شمال غرب ایران پرداختیم.

مواد و روش کار

در این مطالعه مورد-شاهدی، ژن *MICA* در ۵۱ فرد گیرنده پیوند کلیه با عفونت سایتومگالوویروس به‌عنوان گروه مورد و همچنین ۵۰ فرد گیرنده پیوند کلیه سالم بدون عفونت سایتومگالوویروس به‌عنوان گروه شاهد ازنظر چندشکلی rs1051792 موردبررسی ژنوتیپی قرار گرفتند. هر دو گروه موردمطالعه ازنظر سن و نژاد با هم جور بودند. برای انجام مطالعات ژنتیکی، قبلاً خون‌گیری از افراد به عمل آمد و استخراج DNA به‌وسیله کیت استخراج DNA با نانوذرات مغناطیسی (زینو آراز ویرا زیست-ایران) انجام شد. تعیین ژنوتیپ نمونه‌ها با استفاده از روش چندشکلی طولی قطعات برشی (PCR-RFLP[9]) و با دو سری واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر (Bio-Rad-آمریکا) انجام پذیرفت. جهت انجام واکنش PCR اول از آغازگر پیشرو 5´CGTTCTTGTCCCTTTGCCCGTGTGC3´ و آغازگر معکوس 5´GATGCTGCCCCCATTCCCTTCCCAA3´ و طبق برنامه دمایی و زمانی به شرح زیر استفاده شد: اعمال دمای اولیه ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه، در ادامه ۳۸ چرخه شامل واسرشت سازی در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال در دمای ۶۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و مرحله بسط در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه و در پایان مرحله بسط نهایی به مدت ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد. برای انجام واکنش PCR دوم از آغازگر پیشرو 5'GGGTCTGTGAGATCCATGA3´ و آغازگر معکوس 5'TGAGCTCTGGAGGACTGGGTA3' و طبق برنامه دمایی و زمانی به شرح زیر استفاده شد: اعمال دمای اولیه ۹۵

[2] Acute rejection
[3] HLA-B
[4] Soluble MICA
[5] Natural killer
[6] Downregulating
[7] Checkpoints
[8] Kidney transplant recipients
[9] Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism

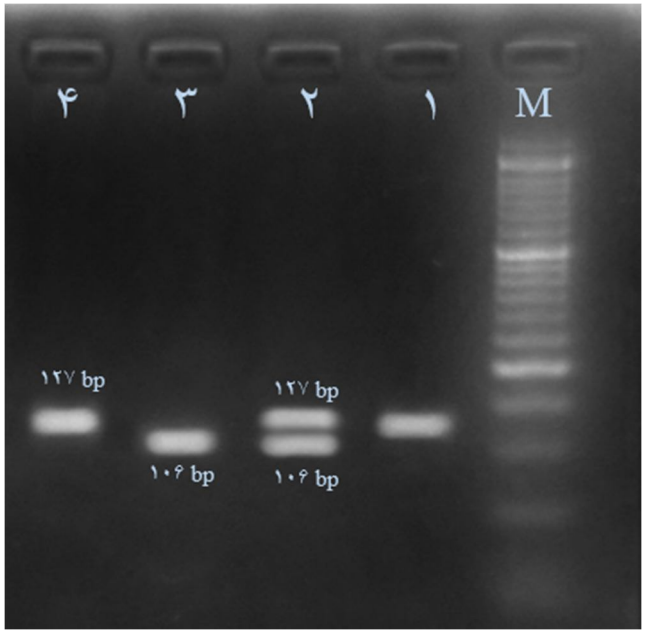
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-14]
[DOI: 10.52547/umj.32.8.581]

درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ دقیقه، در ادامه ۳۸ چرخه شامل واسرشت سازی در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال در دمای ۶۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و مرحله بسط در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و در پایان مرحله بسط نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد. برای واکنش PCR اول درمجموع ۵۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۱۰ پیکومول از هرکدام از آغازگرهای پیشرو و معکوس با ۷ میکرولیتر مستر میکس PCR (Ampliqon-دانمارک) مخلوط شده و حجم آن با آب دو بار تقطیر به ۱۵ میکرولیتر رسانده شد و برای واکنش PCR دوم درمجموع ۰/۵ میکرولیتر محصول PCR اول، ۱۰ پیکومول از هرکدام از آغازگرهای پیشرو و معکوس با ۱۰ میکرولیتر مستر میکس PCR مخلوط شده و حجم آن با آب دو بار تقطیر به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد. محصول PCR اول که باند ۲۲۰۱ جفت بازی بود با ژل آگارز ۱/۵ درصد و محصول PCR دوم که باند ۱۲۷ بازی بود با ژل آگارز ۲ درصد به‌وسیله دستگاه ژل داک مشاهده گردید. جهت تعیین ژنوتیپ‌ها هضم آنزیمی نمونه‌ها با آنزیم برش گر *Rsa* I (Thermo Fisher Scientific-آمریکا) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۲ ساعت انجام شد. در نهایت محصولات هضم روی ژل آگارز ۴ درصد بارگذاری شده و نوع آلل و ژنوتیپ ها تعیین گردید (شکل ۱). نتایج حاصل با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد ارزیابی قرار گرفت و داده‌ها با استفاده از آزمون مربع کای دو آنالیز شدند. برای تمامی آزمون‌ها، $p<0.05$ به‌عنوان سطح معنی داری درنظر گرفته شد. همچنین برای بررسی تعادل هاردی- واینبرگ در جمعیت موردمطالعه از آزمون مربع کای دو استفاده شد. مطالعه حاضر با کد اخلاق به شماره IR.TBZMED.REC. 1399.255 توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأیید شده است.

یافته‌ها

در این بررسی ۵۱ فرد گیرنده پیوند کلیه با عفونت سایتومگالوویروس با میانگین سنی ۴۵/۱۳ و از جمعیت آذری شمال غرب ایران به‌عنوان گروه موردمطالعه و ۵۰ فرد گیرنده پیوند کلیه بدون عفونت سایتومگالوویروس با میانگین سنی ۴۷/۵۶ از همان جمعیت به‌عنوان گروه کنترل موردبررسی قرار گرفتند.

در محصول PCR دوم، آلل G با اثر آنزیم محدود کننده *Rsa* I هضم می‌شود. لذا جهت تعیین ژنوتیپ ها، اگر آنزیم محدود کننده، ناحیه موردبررسی را فقط در یک رشته برش دهد سه باند با اندازه‌های ۱۲۷ و ۱۰۶ و ۲۱ جفت بازی (ژنوتیپ هتروزیگوت AG) و در صورت برش هر دو رشته، دو باند با اندازه‌های ۱۰۶ و ۲۱ جفت بازی ایجاد می‌شوند (ژنوتیپ هموزیگوت GG). اگر آنزیم هیچکدام از دو رشته موردبررسی را برش ندهد فقط یک باند ۱۲۷ جفت بازی مشاهده می‌گردد (ژنوتیپ هموزیگوت AA) (شکل ۱).



شکل (۱): بررسی چندشکلی rs1051792 ژن *MICA* با روش PCR-RFLP. محصولات PCR بعد از هضم توسط آنزیم *Rsa* I روی ژل آگارز ۴ درصد الکتروفورز شدند (باند ۲۱ جفت بازی قابل‌مشاهده نیست). ستون ۱ و ۴ هموزیگوت برش نخورده (AA)، ستون ۲ هتروزیگوت (AG) و ستون ۳ هموزیگوت برش خورده (GG) و M نشانگر وزن مولکولی است.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-14]

[DOI: 10.52547/umj.32.8.581]

درصد فراوانی ژنوتیپ های AA، AG و GG چندشکلی rs1051792 ژن *MICA* در گروه بیمار به ترتیب ۱۷/۶۴، ۴۵/۰۹ و ۳۷/۲۵ درصد و در گروه شاهد به ترتیب ۱۶، ۴۸ و ۳۶ درصد بودند و بررسی آماری نشان داد که بین گروه موردمطالعه و کنترل از لحاظ فراوانی ژنوتیپی تفاوت معنی داری وجود ندارد (p=0.952). فراوانی آللی نیز بین گروه موردمطالعه و کنترل موردبررسی قرار گرفت و درصد فراوانی آلل های A و G در گروه موردمطالعه به ترتیب ۴۰ و ۵۹ درصد و در گروه کنترل ۴۰ و ۶۰ درصد بود. طبق بررسی‌های آماری در توزیع آللی میان گروه‌های موردمطالعه و کنترل نیز اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد (p=0.974). همچنین بررسی توزیع ژنوتیپی در هر دو گروه کنترل و مبتلا حاکی از برقراری تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت موردمطالعه بود (جدول ۱).

جدول (۱): توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی MICA rs1051792 در بین نمونه‌های بیمار و کنترل.

گروه	تعداد	فراوانی ژنوتیپ (درصد)			P**	فراوانی آلل (درصد)		P***	HWE
		A/A	A/G	G/G		آلل G	آلل A		
بیمار	۵۱	۹ (۱۷/۶۴)	۲۳ (۴۵/۰۹)	۱۹ (۳۷/۲۵)	۰/۹۵۲	۶۱ (۵۹)	۴۱ (۴۰)	۰/۹۷۴	۰/۶۵
کنترل	۵۰	۸ (۱۶)	۲۴ (۴۸)	۱۸ (۳۶)		۶۰ (۶۰)	۴۰ (۴۰)		۱/۰۰

HWE Hardy-Weinberg equilibrium

*p<0.05

**The Fisher's exact p-value

***The Chi square p-value

بحث و نتیجه‌گیری

CMV مهم‌ترین عامل بیماریزای ویروسی در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه می‌باشد و در صورت عدم استفاده از اقدامات پیشگیرانه، ۴۰ تا ۱۰۰ درصد دریافت‌کنندگان پیوند کلیه به عفونت یا بیماری CMV مبتلا می‌شوند. اغلب اوقات عفونت و بیماری، زمانی که فرد بیشترین مقدار داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را دریافت کرده است یعنی در ۱۰۰ روز اول بعد از پیوند رخ می‌دهد (۳). فعال شدن CMV بعد از پیوند منجر به آسیب پیوند و خود بیمار می‌شود و خطر از دست دادن بافت پیوندی را در درازمدت افزایش می‌دهد و هرگونه تلاش برای جلوگیری از بروز عفونت و بیماری CMV به بهبود نتیجه پیوند عضو در دراز مدت کمک می‌کند. طبق گزارشات، احتمال از دست دادن بافت پیوندی در بیماران مبتلا به عفونت و بیماری CMV ۱/۷ تا ۲/۶ برابر بیشتر از بیماران غیردرگیر است (۱۹). بنابراین شناسایی عواملی که در فعال شدن ثانویه CMV در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه دخیل هستند، حائز اهمیت می‌باشد.

بررسی‌های مختلف نشان می‌دهد که ژنوتیپ های *MICA*-129Met/Met و *MICA*-129Met/Val روی فعال سازی سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T CD8+ اثر گذاشته و در نتیجه امکان پاسخ‌دهی ایمنی به عفونت‌های ویروسی ازجمله آنترووویروس، آدنوویروس، سایتومگالوویروس و ویروس هپاتیت C را فرهم می‌کند (۲۰).

نتایج مطالعه حاضر همراهی آماری معناداری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل های *MICA* rs1051792 با استعداد ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس در نمونه‌های موردبررسی و افراد کنترل نشان نداد. این نتایج با گزارش Michita و همکاران (۲۱) همخوانی ندارد. آن‌ها عفونت سایتومگالوویروس را در ۵۰ فرد گیرنده پیوند همزمان پانکراس-کلیه (SPKT[1]) مبتلا به دیابت نوع یک مطالعه کردند و گزارش نمودند که آلل *MICA*-129Val یک پیش بینی مؤثر از خطر رد حاد پیوند کلیه (*p*=0.006, HR: 6.04, 95% CI:1.68–21.7) و عفونت CMV (p=0.049, HR:5.32, 95% CI:1.00–28.1) در یک سال اول بعد از پیوند SPKT ارائه

[1] Simultaneous pancreas-kidney transplantation

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-14]

[DOI: 10.52547/umj.32.8.581]

می‌دهد. تفاوت مشاهده شده بین دو مطالعه می‌تواند مربوط به اختلاف نژادی جمعیتهای موردبررسی باشد.

همراهی چندشکلی *MICA* rs1051792 با دیگر بیماری‌های مرتبط با ایمنی و نیز سرطان‌ها موردبررسی قرار گرفته است.Amroun و همکاران (۲۲) در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان زودرس در جمعیت الجزایری انجام داده بودند، همراهی مثبت بین استعداد ابتلا به این بیماری و آلل *MICA*-129Met مشاهده کردند. در مطالعه دیگری López-Hernández و همکاران (۲۳) همراهی چندشکلی مذکور با بیماری کولیت اولسراتیو را در جمعیت اسپانیایی بررسی کرده و فراوانی بیشتر ژنوتیپ *MICA*-129Met/Met و کمتر ژنوتیپ *MICA*-129Val/Met در بیماران نسبت به افراد سالم را گزارش نمودند. Yoshida و همکاران (۲۴) نیز در جمعیت ژاپنی همراهی این چندشکلی را مطالعه کردند. گروه بیمار آن‌ها شامل ۷۱۶ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک و ۳۲۷ بیمار روماتیسم مفصلی و گروه کنترل شامل ۳۵۱ فرد سالم بودند. طبق نتایج، آلل *MICA*-129Met با استعداد ابتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک همراهی مثبتی نشان داد. همچنین Tong و همکاران (۱۰) در جمعیت ویتنام همراهی چندشکلی موردمطالعه را با استعداد ابتلا به سرطان سلول‌های کبدی ناشی از ویروس هپاتیت B بر روی ۵۵۲ بیمار و ۴۱۸ فرد سالم مطالعه کردند و مشاهده نمودند که ژنوتیپ*MICA*-129Met/Met و آلل *MICA*-129Met خطر ابتلا به این سرطان را افزایش می‌دهد.

در یکسری مطالعات نیز همراهی آلل *MICA*-129Val با استعداد ابتلا به برخی دیگر از بیماری‌ها نشان داده شده است. طبق گزارش Douik و همکاران (۲۵) بر روی جمعیت تونس، ژنوتیپ *MICA*-129Val/Val در بیماران سرطان نازوفارنکس (p=0.02, OR:1.87, 95% CI:1.14–3.04) و ژنوتیپ هتروزیگوت *MICA*-129Met/Val در افراد کنترل (p=0.02, OR:0.53, 95% CI:0.32–0.86) به شکل معناداری بیشتر است. Boukouaci و همکاران (۲۶) نیز بررسی‌هایی بر روی ۲۱۱ بیمار "پیوند علیه بیمار مزمن" (GVHD) در جمعیت فرانسوی انجام دادند و مشاهده کردند که ژنوتیپ *MICA*-129Val/Val با استعداد ابتلا به این بیماری همراهی معناداری دارد. در مطالعه‌ای که Zhao و همکاران (۲۷) بر روی ۲۷۲ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو و ۵۶۰ فرد سالم از جمعیت چینی انجام دادند نتیجه‌ای متفاوت از یافته‌های López-Hernández و همکاران به دست آمد و همراهی آلل والین و ژنوتیپ *MICA*-129Val/Val با بیماری مذکور نشان داده شد. Raache و همکاران (۱۳) هم در جمعیت الجزایری همراهی بیماری دیابت خودایمنی را با آلل *MICA*-129Val گزارش نمودند. Ouni و همکاران (۲۸) در مطالعه‌ای بر روی ۱۹۲ زن تونسی مبتلا به سرطان سینه و ۲۰۵ زن سالم نتیجه گرفتند که آلل *MICA*-129Val به‌صورت معناداری با استعداد ابتلا به این سرطان همراهی دارد. علاوه بر آن ژنوتیپ *MICA*-129Val/Val در بیماران شایع‌تر بوده و ریسک سرطان سینه را افزایش می‌دهد. در مطالعه دیگری بر روی بیماری روماتیسم مفصلی، Mariaselvam و همکاران (۲۹) در جمعیت تامیل جنوب هند مشاهده کردند که فراوانی آلل *MICA*-129Val و ژنوتیپ هموزیگوت *MICA*-129Val/Val در بیماران بیشتر از افراد کنترل می‌باشد هرچند که این تفاوت معنا دار نبود.

طبق نتایج مطالعه حاضر، چندشکلی *MICA* rs1051792 عامل ژنتیکی مستعدکننده برای عفونت سایتومگالوویروس در جمعیت موردبررسی نمی‌باشد. از محدودیتهای این مطالعه، می‌توان به کوچک بودن نسبی نمونه‌های موردبررسی و ارزیابی تنها یک چندشکلی تک نوکلئوتیدی از میان چندشکلی‌های متعددی که روی ژنهای مرتبط با عفونت سایتومگالوویروس وجود دارند، اشاره کرد. در کنار این محدودیتهای روش شناختی، مطالعه حاضر دارای مزایایی نیز بود. ازجمله اینکه هر دو گروه کنترل و مبتلا، دریافت کننده پیوند کلیه و ازنظر جنس و سن جور شده بودند و نیز برای رفع مشکل هتروژنی جمعیتی که در مورد جمعیت کشورمان مطرح است، نمونه گیری فقط از افراد با نژاد آذری انجام پذیرفت.

در نهایت نتایج مطالعه حاضر بیانگر نیاز ما به بررسی سایر چندشکلی‌های ژنتیکی کاندید در استعداد ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس در جمعیت موردبررسی برای کاهش احتمال از دست دادن پیوند و نیز تکرار مطالعه حاضر در سایر نژادهای جمعیتی کشورمان ایران می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از کلیه دریافت کننده پیوند کلیه و خانواده‌های آنان که در این مطالعه شرکت کردند تقدیر و تشکر نمایند. همچنین از آقای دکتر مهدی حقی که در فراهم آوردن کیتهای استخراج DNA مشارکت نمودند صمیمانه تشکر می‌کنیم.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-14]

[DOI: 10.52547/umj.32.8.581]

References:

1. Freeman RB Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. Am J Transplant 2009;9(11):2453-8
2. Van der Bij W, Speich R. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33 Suppl 1:S32-S37.
3. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. Am J Kidney Dis 2011;58(1):118-26.
4. Humar A, Snydman D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009;9 Suppl 4:S78-S86.
5. Saeed B. Pediatric renal transplantation. Int J Organ Transplant Med 2012;3(2):62-73.
6. Opelz G, Döhler B. Reduced rate of cardiovascular death after cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. Transplantation 2015;99(6):1197-1202.
7. Baranwal AK, Mehra NK. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A (MICA) Molecules: Relevance in Solid Organ Transplantation. Front Immunol 2017;8:182.
8. Risti M, Bicalho MD. MICA and NKG2D: Is There an Impact on Kidney Transplant Outcome? Front Immunol 2017;8:179.
9. Luo L, Lu J, Wei L, Long D, Guo JY, Shan J, et al. The role of HIF-1 in up-regulating MICA expression on human renal proximal tubular epithelial cells during hypoxia/reoxygenation. BMC Cell Biol 2010;11:91.
10. Tong HV, Toan NL, Song LH, Bock CT, Kremsner PG, Velavan TP. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma: functional roles of MICA variants. J Viral Hepat 2013;20(10):687-98.
11. González S, Groh V, Spies T. Immunobiology of human NKG2D and its ligands. Curr Top Microbiol Immunol 2006;298:121-38.
12. Seidel E, Le VT, Bar-On Y, Tsukerman P, Enk J, Yamin R, et al. Dynamic Co-evolution of Host and Pathogen: HCMV Downregulates the Prevalent Allele MICA∗008 to Escape Elimination by NK Cells. Cell Rep 2015;10(6):968-82.
13. Raache R, Belanteur K, Amroun H, Benyahia A, Heniche A, Azzouz M, et al. Association of major histocompatibility complex class 1 chain-related gene a dimorphism with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults in the Algerian population. Clin Vaccine Immunol 2012;19(4):557-61.
14. Choy MK, Phipps ME. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. Trends Mol Med 2010;16(3):97-106.
15. Wang Q, Zhou X. Associations of MICA Polymorphisms with Inflammatory Rheumatic Diseases. Open Rheumatol J 2015;9:94-100.
16. Steinle A, Li P, Morris DL, Groh V, Lanier LL, Strong RK, et al. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. Immunogenetics 2001;53(4):279-87.
17. Stastny P. Introduction: MICA/MICB in innate immunity, adaptive immunity, autoimmunity, cancer, and in the immune response to transplants. Hum Immunol 2006;67(3):141-4.
18. Isernhagen A, Malzahn D, Bickeböller H, Dressel R. Impact of the MICA-129Met/Val Dimorphism on NKG2D-Mediated Biological Functions and Disease Risks. Front Immunol 2016;7:588.
19. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. La infección por citomegalovirus postrasplante renal y pérdida del injerto a largo plazo. Nefrologia 2017;37(5):515-25.
20. Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. Mt Sinai J Med 2008;75(4):314-27.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-14]

[DOI: 10.52547/umj.32.8.581]

21. Michita RT, Chies JA, Schramm S, Horn PA, Heinemann FM, Wunsch A, et al. A Valine Mismatch at Position 129 of MICA Is an Independent Predictor of Cytomegalovirus Infection and Acute Kidney Rejection in Simultaneous Pancreas¯Kidney Transplantation Recipients. Int J Mol Sci 2018;19(9):2618.
22. Amroun H, Djoudi H, Busson M, Allat R, El Sherbini SM, Sloma I, et al. Early-onset ankylosing spondylitis is associated with a functional MICA polymorphism. Hum Immunol 2005;66(10):1057-61.
23. López-Hernández R, Valdés M, Lucas D, Campillo JA, Martínez-Garcia P, Salama H, et al. Association analysis of MICA gene polymorphism and MICA-129 dimorphism with inflammatory bowel disease susceptibility in a Spanish population. Hum Immunol 2010;71(5):512-4.
24. Yoshida K, Komai K, Shiozawa K, Mashida A, Horiuchi T, Tanaka Y, et al. Role of the MICA polymorphism in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2011;63(10):3058-66.
25. Douik H, Chaaben AB, Romdhane NA, Romdhane HB, Mamoghli T, Fortier C, et al. Association of MICA-129 polymorphism with nasopharyngeal cancer risk in a Tunisian population. Hum Immunol 2009;70(1):45-8.
26. Boukouaci W, Busson M, Peffault de Latour R, Rocha V, Suberbielle C, Bengoufa D, et al. MICA-129 genotype, soluble MICA, and anti-MICA antibodies as biomarkers of chronic graft-versus-host disease. Blood 2009;114(25):5216-24.
27. Zhao J, Jiang Y, Lei Y, Zou K, Wang C, Huang S, et al. Functional MICA-129 polymorphism and serum levels of soluble MICA are correlated with ulcerative colitis in Chinese patients. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(3):593-8.
28. Ouni N, Ben Chaaben A, Kablouti G, Lajnef M, Ayari F, Abaza H, et al. MICA-129Met/Val Polymorphism Is Associated with Early-Onset Breast Cancer Risk. Immunol Invest 2017;46(6):603-14.
29. Mariaselvam CM, Boukouaci W, Charron D, Krishnamoorthy R, Tamouza R, Misra DP, et al. Association of MICA-129 polymorphism and circulating soluble MICA level with rheumatoid arthritis in a south Indian Tamil population. Int J Rheum Dis 2018;21(3):656-63.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-14]

[DOI: 10.52547/umj.32.8.581]

Original Article

EVALUATION OF THE ASSOCIATION OF MICA RS1051792 POLYMORPHISM AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

*Parisa Gozali[1], Narges Zeinalzadeh[*2], Mohammad Khalaj Kondori[3], A Mohammadreza Ardalan uthor[4], Negin Farzamikia[5]*

Received: 23 October, 2021; Accepted: 22 December, 2021

Abstract

Background & Aims: Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most prevalent infections among kidney transplant recipients. Due to the use of immunosuppressive medications in kidney transplant recipients, their immune system is low and complications of CMV infection such as transplant rejection are observed in them. The MICA gene encodes a stress-related protein that is involved in responding to the virus in virus-infected cells and cancer. One of the single nucleotide polymorphisms of the MICA gene is rs1051792. This polymorphism leads to a non-synonymous mutation which classifies the MICA alleles into strong (MICA-129 Met) and weak (MICA-129 Val) binders of the NKG2D receptor. The purpose of this study was to evaluate the association between MICA rs1051792 polymorphism and susceptibility to cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients in the northwest of Iran.

Materials & Methods: This study included 51 cytomegalovirus-infected kidney transplant recipients as cases and 50 kidney transplant recipients without cytomegalovirus infection as control subjects. Genotyping was performed by PCR-RFLP technique.

Results: The percentage of frequencies of the genotypes AA, AG, GG was 17.64%, 45.09%, and 37.25% in the cases and 16%, 48%, and 36% in the control group, respectively. The statistical analysis did not indicate significant differences between the case and control groups ($p>0.05$).

Conclusion: The results do not support the association between MICA rs1051792 and susceptibility to cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. Findings emphasize the need to evaluate other candidates of the genetic polymorphisms in the study population.

Keywords: cytomegalovirus infection, kidney transplant, rs1051792, MICA gene, MICA-129Met/Val.

Address :Department of Animal Sciences, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, 29 Bahman Blvd., Tabriz, Iran
Tel: +984133392744
Email: zeinalzadeh@tabrizu.ac.ir, nzeinalzadeh@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(8): 588 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2021 Studies in Medical Sciences
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[1] *MSc Student in Genetics, Department of Animal Sciences, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran*
[2] *Assistant Professor of Molecular Genetics, University of Tabriz, Tabriz, Iran. (Corresponding Author)*
[3] *Associate Professor of Molecular Genetics, University of Tabriz, Tabriz, Iran*
[4] *Professor of Nephrology, Kidney Research Center, Imam Reza Educational Medical and Research Center, Tabriz, Iran*
[5] *Ph.D. student in Molecular Medicine, Kidney Research Center, Imam Reza Educational Medical and Research Center, Tabriz, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-14]

[DOI: 10.52547/umj.32.8.581]