Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 14:46 +0430 on Thursday September 21st 2017

Arak Medical University Journal (AMUJ)
2014; 17(88): 41-47

Original Article

Association Study of *IL16*Gene Polymorphism with the Risk of Sporadic Alzheimer's Disease

Khoshbakht T[1], Soosanabadi M[1], Neishaboury M[1], Karimlou M[2], KhorramKhorshid HR[1,*]

1- Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
2- Department of Biostatistics and Computer, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

Received: 18 May 2014, Accepted: 23 Jul 2014

Abstract

Background: *Interleukin-16*(*IL16*) is an important regulator of T cell activation and was reported to act as achemo-attractant agent. There are evidences that *IL16* can control the neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease (AD). This study was performed to show whether the *IL-16* genepolymorphism, rs11556218 is associated with the risk of sporadic AD in Iranian population.

Materials and Methods: Totally, 148 AD patients and 137non-dementia controls were recruited in this case-control study. Genotyping of rs11556218 T/Gpolymorphism was performed by PCR-RFLP method using the *Nde*I restriction enzyme.

Results: Statistical analysis of rs11556218 genotypes showed a protective effect against AD in the heterozygote genotype (p=0.001, OR=0.16(0.1-0.28)). Frequency of rs11556218 allele T was higher in patients than controls(p=0.001, OR=0.32(0.21-0.49)).

Conclusion: Our results indicate thatrs11556218 polymorphism has a protective role in the development of sporadic AD in Iranian population.

Keywords: Alzheimer's disease, Association Study, *IL16*, Polymorphism

*Corresponding Author:
Address: Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Science, Tehran, Iran
Email: hrkk1@uswr.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 14:46 +0430 on Thursday September 21st 2017

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال ۱۷، شماره ۷ (شماره پیاپی۸۸)،مهر ۱۳۹۳، ۴۷-۴۱

مطالعه وابستگی بین واریاسون ژن اینترلوکین ۱۶ (rs11556218) با بیماری آلزایمر دیر رس (اسپورادیک) در جمعیت ایرانی

طیبه خوشبخت[۱]، محسن سوسن آبادی فراهانی[۱]، مسعود کریملو[۲]، مریم نیشابوری[۱]، حمیدرضا خرم خورشید[۱*]

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
۲- گروه آمار و کامپیوتر، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

تاریخ دریافت:۹۳/۲/۲۸ تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۱

چکیده

زمینه و هدف: اینترلوکین ۱۶ یک تنظیم کننده مهم فعالیت سلول T است و به عنوان یک جاذب شیمیایی تعریف می‌شود. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، اینترلوکین ۱۶ پروسه‌های پیش التهابی را در بیماری آلزایمر کنترل می‌کند. این مطالعه برای نشان دادن همراهی پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۶ (rs11556218) با خطر ابتلا به بیماری آلزایمر تک گیر در جمعیت ایرانی صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، DNA از خون محیطی ۱۳۷ فرد بیمار و ۱۴۷ فرد شاهد به روش Salting out استخراج شد و به روش PCR-RFLP و با استفاده از آنزیم NdeI مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بعد از تعیین ژنوتیپ و آنالیز آماری ارتباط معنی داری بین حالت هتروزیگوت پلی مورفیسم و خطر ابتلا به بیماری آلزایمر نشان داده شد(۰/۲۸-۰/۱) ۰/۱۶ =OR،(۰/۰۰۱=p). هم چنین بین فراونی الل T از rs11556218 و خطر ابتلا به بیماری آلزایمر تک گیر همراهی مشاهده گردید(۰/۴۹-۰/۲۱) ۰/۳۲=OR، ۰/۰۰۱=p.

نتیجه گیری:نتایج نشان می دهد که الل T از این پلی مورفیسم نقش حفاظتی در برابر بیماری آلزایمر تک گیر در جمعیت ایرانی دارد.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، مطالعات ارتباط ژنتیکی ، اینترلوکین ۱۶، پلی مورفیسم

***نویسنده مسئول:**تهران، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک

Email: hrkk1@uswr.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 14:46 +0430 on Thursday September 21st 2017

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقلی (دمانس) بوده که یک بیماری چند عاملی محسوب می‌شود، بدین معنی که هم فاکتورهای ژنتیکی و هم محیطی در توزیع جمعیتی آن نقش دارند، ولی باید توجه داشت نقش توارث در ایجاد بیماری بیشتر است(۱). توصیف این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۰۶توسط یک عصب شناس آلمانی به نام آلوئیس آلزایمر بوده است(۲). فرایندهای التهابی گوناگون و سیتوکین‌ها نقش اساسی در پاتوژنز بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند(۳). ژن اینترکوین ۱۶ (Interleukin16-IL16) یکی از مهم‌ترین سایتوکین‌های پیش التهابی است که درگیری این ژن در بیماری قلبی عروقی(cerebrovasculardementias) که از نظر مکانیسم ایجاد شبیه به بیماری آلزایمر بوده و هر دو بیماری التهابی هستند قبلا مشخص شده است(۴). از این رو مطالعه همراهی ژن *IL16* با بیماری آلزایمر تک گیر اهمیت پیدا می‌کند. ژن کدکننده *IL16* در موقعیت کروموزومی 15q25 قرار گرفته است. اینترلوکین ۱۶ سیتوکینی است که توسط تعداد متفاوتی از سلول‌ها (شامل لنفوسیت‌ها و بعضی از سلول‌های اپی تلیال) آزاد می‌شود که به عنوان جاذب شیمیایی برای سلول‌های ایمنی معین تعریف می‌شود(۵). IL16 یک سیتوکین پیلئوتروپیک است که به عنوان جاذب شیمیایی و تعدیل کننده فعالیت سلول های T عمل می‌کند و یک مهارکننده همانند سازی HIV می‌باشد(۶). گیرنده اینترلوکین ۱۶ و ویروس HIV هر دو CD4 می‌باشد اما جایگاه اتصال این دو در این گیرنده با هم فرق می‌کند. در ابتدا تصور می‌شد که IL16 از طریق واکنش با CD4 جایگاه اتصال این ویروس را اشغال کرده و از این طریق آن را مهار می‌کند، اما بعدها مشخص شد که جایگاه اتصال این دو به گیرنده CD4 با هم فرق می‌کند، سپس ژوو و همکاران نشان دادند که این پروتئین از طریق مهار پروموتور این ویروس همانند سازی را در این ویروس مهار می‌کند(۷). اینترلوکین ۱۶ یک سیتوکین پیش التهابی چند عملکردی است که نقش اساسی را در بیماری‌های التهابی بازی می‌کند. تغییرات ژنتیکی در توالی DNA از ژن*IL16* منجر به تغییر محصول سیتوکین و یا تغییر فعالیت آنها می‌شود. مسیر سیگنالینگ این سیتوکین به وسیله CD4 واسطه می‌شود. محصول این ژن پردازش پروتئولیتیک را متحمل می‌شود و ۲ پروتئین عملکردی را ایجاد می‌کند. کاسپاز ۳ در پردازش پروتئولیتیک این پروتئین درگیر است. در لمفوسیت‌های T محیطی انسان pro-IL16 در هر دو قسمت هسته و سیتوپلاسم سلول وجود دارد، به دنبال شکست سیتوپلاسمی pro-IL16 به وسیله کاسپاز ۳ بخش C ترمینال آزاد شده وسپس به طور خود به خود این قطعات در کنار هم قرار می‌گیرند و به عنوان IL16 فعال از سلول ترشح می‌شوند، قسمت N ترمینال به داخل هسته منتقل می‌شود و باعث توقف چرخه سلولی در مرحله G0/G1 می‌شود. انتقال هسته‌ای به وسیله موتیف CcN انجام می‌شود که به وسیله یک فسفریلاسیون دوتایی که سیگنال انتقال هسته‌ای را تنظیم می‌کند، تنظیم می‌شود(۷). پروانترلوکین ۱۶ داخل هسته باعث کاهش رونویسی Skp2 می‌شود، که کاهش میزان Skp2 باعث افزایش درسطحp27kip1 خواهد شد که افزایش سطح p27kip1 باعث توقف چرخه سلولی می‌شود(۷). در این مطالعه به بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs11556218 در ناحیه اگزون ۱۷ ژن *IL16* با بیماری آلزایمر دیررس در جمعیت ایرانی پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها

مطالعه ما یک مطالعه مورد-شاهدی است که در آن بیماران مبتلا به آلزایمر تک گیر، به تعداد ۱۳۷ نفر از انجمن آلزایمر ایران، خانه‌های سالمندان فرزانگان، مهرورزان، کهریزک هاشمی نژاد شایستگان، کهریزک و مرکز روماتیسم ایران جمع‌آوری شدند.

نمونه‌ها مخلوطی از قومیت‌های مختلف ایران بود و از آنجایی که طبقه‌بندی جمعیتی یک عامل مخدوش کننده است، برای حل این مشکل بین تعداد موردها و شاهدهای قومیت‌های مختلف توازن رعایت شد. تشخیص بیماری آلزایمر توسط یک روان‌پزشک صورت پذیرفت و

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 14:46 +0430 on Thursday September 21st 2017

هیچ کدام از بیماران دارای سابقه خانوادگی ابتلا به آلزایمر نبودند. افراد گروه شاهد به تعداد ۱۴۷ نفر و از ساکنین همان مراکز و با بررسی دقیق سوابق پزشکی و شرایط فیزیکی و به شرط عدم وجود بیماری اعصاب و روان انتخاب شدند. افراد شرکت کننده در پژوهش در صورت داشتن رضایت‌نامه و همین‌طور سن بالای ۶۵ سال وارد مطالعه شدند. مهم‌ترین معیار ورود در گروه بیماران، تشخیص آلزایمر بر اساس معیارهای DSM IV بود. افراد گروه کنترل در صورت داشتن هر گونه بیماری اعصاب و روان جدی از مطالعه خارج می‌شدند.افراد در دو گروه مورد و شاهد بر حسب فاکتورهای سن، جنس، شغل و قومیت (genetic background) همسان بودند. اطلاعات پلی مورفیسم rs11556218 از پایگاه داده‌های SNP(dbSNP)، منتشر شده به وسیله مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی، گردآوری شد. سپس ۵ میلی‌لیتر نمونه خون محیطی درون تیوب‌های محتوی ۲۰۰ میکرولیتر از EDTA ۰/۵مولار از هر فرد گرفته شد. DNA از گلبول‌های سفید خون محیطی به روش Salting out استخراج شد. پلی مورفیسم ژن *IL16* با استفاده از روش PCR-RFLP آنالیز شد. برای بررسی ژنوتیپ مذکور در بیماران آلزایمری و گروه شاهد یک برنامه PCR استاندارد با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (ساخت شرکت Eppendorf) با حجم ۱۶ میکرولیتر Master mix به کار رفت. قسمتی از اگزون مورد نظر این ژن در حوالی پلی مورفیسم مورد نظر با استفاده از پرایمرهای استاندارد رفت با توالی 5′GCTCAGGTTCACAGAGTGTTTCCATA 3′ و برگشت با توالی 5′TGTGACAATCACAGCTTGCCTG 3′ تکثیر شد. محصول PCR به وسیله آنزیم *Nde1* هضم گردید و سپس قطعه تکثیر شده روی ژل آکریل آمید ۸ درصد الکتروفورز شد و به وسیله روش رنگ آمیزی نقره رنگ آمیزی شد و تفاوت فرکانس ژنوتیپی با استفاده از آزمون کای دو بررسی گردید. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS صورت پذیرفت.این پژوهش با کد اخلاقی ۳۱۵۹ در کمیته اخلاق در پژوهش، دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی به ثبت رسید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۴۸ فرد مبتلا به آلزایمر و ۱۳۷ فرد شاهد سالم مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن افراد شاهد ۷/۰۶±۷۸/۲۶ و میانگین سن بیماران ۷/۶۷±۷۷/۸۲ بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد از نظر سن مشاهده نشد(p=۰/۶۲). اندازه قطعه تکثیر شونده ۱۷۱ جفت باز بود. در توالی تکثیرشونده با ژنوتیپTT هیچ جایگاه برشی برای آنزیم *Nde1* وجود ندارد، که یک قطعه ۱۷۱ جفت بازی تولید می‌کند و در توالی تکثیر شونده با ژنوتیپ GG یک جایگاه برش برای آنزیم *Nde1* وجود دارد که یک قطعه ۲۴ جفت بازی و یک قطعه ۱۴۷ جفت بازی تولید می‌کند، که قطعه ۲۴ جفت بازی در ژل قابل مشاهده نیست. در ژنوتیپ هتروزیگوتTG، یکی از الل‌ها توسط آنزیم بریده می‌شود و در نهایت سه قطعه ۲۴، ۱۴۷ و ۱۷۱ جفت بازی حاصل می‌شود که قطعه ۲۴ جفت بازی در ژل قابل مشاهده نیست.

نتایج حاصل از بررسی‌های همسانی توزیع الل‌ها در دو گروه بیماران و افراد سالم برای واریاسیون rs11556218 به این صورت بود که پراکندگی الل G در گروه بیماران و افراد سالم به ترتیب ۲۳۵ (۸۶ درصد) و ۱۹۴ (۶۶ درصد) بود و هم‌چنین پراکندگی الل T در گروه بیماران و افراد شاهد به ترتیب ۳۹ (۱۴ درصد) و ۱۰۰ (۳۴ درصد) بود. لذا از نظر پراکندگی اللی، ارتباط معنی داری بین گروه بیماران و افراد سالم مشاهده شد(۰/۴۹-۰/۲۱) OR=۰/۳۲ , p=۰/۰۰۱. هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم rs11556218، برای ژنوتیپ TT در بین بیماران و افراد سالم با p=۰/۹۳۴ معنی دار نشد، فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت در گروه بیماران و افراد شاهد به ترتیب ۳۵ (۲۵/۵ درصد) و ۱۰۰ (۶۸ درصد) با (۰/۲۸-۰/۱) OR=۰/۱۶ ,p=۰/۰۰۱ و هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت GG به ترتیب ۱۰۰ (۷۳ درصد) و ۴۷ (۳۲

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 14:46 +0430 on Thursday September 21st 2017

درصد) ژنوتیپ بود. همان‌طور که ملاحظه می‌شود بین دو گروه مورد و شاهد از نظر ژنوتیپ هتروزیگوت (TG) rs11556218 اختلاف معنی‌داری یافت شد. (جدول۱)

جدول۱. توزیع فراوانی و اللی در موارد بیمار و شاهد برای rs11556218

ژنوتیپ اللی	افراد بیمار	افراد شاهد	p	OR
GG	۱۰۰	۴۷	Reference group	
GT	۳۵	۱۰۰	۰/۰۰۱	۰/۱۶(۰/۲۸-۰/۱)
TT	۲	۰	۰/۹۳۴	
G	۲۳۵	۱۹۴	۰/۰۰۱	۰/۳۲(۰/۴۹-۰/۲۱)
T	۳۹	۱۰۰		

بحث

در این مطالعه به بررسی تاثیر واریاسیون rs11556218 از ژن *IL16* در ابتلا به بیماری آلزایمر دیررس در جمعیت ایرانی پرداختیم. نتایج نشان می‌دهد که این پلی مورفیسم نقش حفاظتی در برابر ابتلا به بیماری آلزایمر تک گیر در جمعیت ایرانی دارد. بیماری آلزایمر با مکانیسم‌های پاتوژنیک هتروژن و پیچیده که عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن دخیل می‌باشند به عنوان شایع‌ترین عامل زوال شناختی در افراد مسن محسوب می شود. بیان اکثر سیتوکین‌ها در بافت‌های سالم طبیعی است ولی در برخی بیماری ها بیان افزایش پیدا می کند برای مثال بیان سیتوکین پیش التهابی فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (Tumor Necrosis factor-TNF) در بیماری‌های نورودژنریتیو افزایش می‌یابد(۸). با بررسی‌هایی که روی سلول‌های پیش مغزرویان انسان انجام گرفت، مشاهده شد سطح TNF-α با طی زمان افزایش پیدا می کند که در تمایز و بقا نورونی موثر است(۹). بنابراین سیتوکین‌های پیش التهابی با تداخل در عملکرد سیگنال‌ها در دوره پیش از تولد در تکامل مغز موثرند و هم چنین روی افکت‌های رفتاری بالغین نیز اثر می گذارند(۱۰). ارتباطی بین سیتوکین‌های التهابی و بیماری های نورودژنریتیو مرتبط با پیری به ویژه بیماری آلزایمر گزارش شده است که با افزایش سطح سرمی و مایع مغزی –نخاعی TNF- α همراه است(۱۱). یکی از مهم‌ترین سیتوکین‌های پیش التهابی اینترلوکین ۱۶ می‌باشد. پروتئین IL16 برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ به عنوان جاذب شیمیایی سلول T توصیف شد، سپس در سال ۱۹۹۴ دوباره با عنوان IL16 پروتئینی که در مایع رویی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسان که به وسیله آنتی ژن و یا میتوژن تحریک شده، شناسایی شد، نامگذاری شد(۷). IL16 ترشح شده لیگاندی برای CD4 است که نشان دهنده تاثیرش بر روی تکثیر و فعالیت سلول T می باشد. این پروتئین دومین سایتوکینی است که اشکال پیش ساخت و ترشحی‌اش در تنظیم فعالیت و رشد سلول موثر می‌باشند. مطالعات نشان داده است که درمان لمفوسیت‌های +TCD4 محیطی با IL16 بیان IL-2R آلفا (CD25)و یا IL-2R بتا را افزایش داده و از این طریق این پروتئین باعث تکثیر سلول T می‌شود(۷). در سال ۱۹۹۵ کروک شانک و همکاران افزایشی را در مقدار IL16 در مایع لاواژ برونکو آلوئولار مشاهده کردند، با توجه به این مشاهدات لابرگ و همکاران در طی مطالعه بعدی که روی بیماران آسمی و رینیتیک انجام دادند، نشان دادند که IL16 نقشی را در التهاب راه هوایی آلرژیک بازی می کند(۷). IL16 در ایجاد پاسخ‌های ایمنی و التهابی ناشی از T کمکی نوع ۱ (Th1) و مهار این پاسخ‌های ایمنی و التهابی ناشی از T کمکی نوع ۲ (Th2) نقش دارد(۷). تغییرات ژنتیکی در توالی DNAژن *IL16* منجر به تغییر محصولات سیتوکین و یا تغییر فعالیت آنها می شود. ژن*IL-16* یک نقش محوری در شکل دهی به طبیعت پاسخ‌های ایمنی بازی می کند. تاکنون هیچ مطالعه‌ای در رابطه با ژنIL16 و بیماری آلزایمر انجام نشده است اما از آنجایی که ارتباط این ژن با بیماری cerebrovascular dementia از قبل مشخص شده است(۴) و از آنجایی که این بیماری از نظر مکانیسم ایجاد شبیه به بیماری آلزایمر بوده و هر دو بیماری التهابی هستند و از طرفی پروتئین محصول این ژن یکی از سایتوکین‌های مهم بوده و سیتوکین‌های سیستم ایمنی نقش مهمی در ایجاد بیماری آلزایمر دارند در نتیجه احتمال می رود که این ژن در ایجاد

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 14:46 +0430 on Thursday September 21st 2017

بیماری آلزایمر نقش بازی کند از این رو ما در این مطالعه یک واریاسیون از این ژن را که همراهی آن با یک سری از بیماری‌ها قبلا مشخص شده است انتخاب کرده و مورد بررسی قرار دادیم (rs11556218). در سال ۲۰۱۲ مطالعاتی در جمعیت شیکاگو همراهی چشم‌گیری را بین فراوانی الل G از پلی مورفیسم ژن IL16(rs11556218 T/G) با سرطان پروستات را نشان دادند(۱۲). هم‌چنین در سال ۲۰۱۱ مطالعاتی فراوانی الل G از پلی مورفیسم rs11556218 T/G را در بین بیماران مبتلا به آرتری کرونری نسبت به افراد سالم مشخص نمودند(۱۳). در سال ۲۰۰۹ مطالعاتی در جمعیت چین نشان داد که فراوانی الل G از پلی مورفیسم rs11556218 T/G در بیماران مبتلا به کاسینوم نازوفارنژیال نسبت به افراد سالم بیشتر است(۱۴). هم چنین مطالعاتی در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که بین ژنوتیپ TG از پلی مورفیسم rs11556218 T/G و بیماری سرطان کولورکتال همراهی چشم‌گیری وجود دارد(۱۵). در سال ۲۰۰۹ مطالعات نشان دادند افرادی که الل G از پلی مورفیسم rs11556218 T/G را با خود حمل می‌کنند نسبت به افرادی که الل T از پلی مورفیسم rs11556218 T/G را حمل می‌کنند بیشتر در خطر ابتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک قرار دارند(۱۶). در مطالعه جاری در بررسی میانگین سن بیماران و میانگین سن افراد سالم از لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. در بررسی ارتباط این پلی مورفیسم در دو گروه بیمار وسالم تفاوت معنی‌دار اللی مشاهده گردید (۰/۴۹-۰/۲۱)۰/۳۲=OR, ۰/۰۰۱=p. مقایسه فراوانی ژنوتیپی در دو گروه بیمار و سالم ضمن در نظر گرفتن فاصله اطمینان ۹۵ درصد و سطح معنی داری ۰/۰۵ در ارتباط با ژن *IL16* نشان می دهد که بین افراد سالم و بیمار در حالت هتروزیگوت اختلاف معنی‌داری وجود دارد(۰/۲۸-۰/۱) ۰/۱۶=OR, ۰/۰۰۱=p. مطالعات عملکردی و مورد-شاهدی در ارتباط با واریاسیون rs11556218 در جمعیت‌های دیگر ارتباط این پلی مورفیسم را با بیماری‌های دیگر به خوبی نشان می‌دهند. نتایج حاصل از این مطالعه بیان می کنند که پلی مورفیسم مذکور در جمعت ایرانی اثر چشم‌گیری روی ابتلا به بیماری آلزایمر دارد. از جمله محدودیت‌های این پژوهش وجود مشکلات در نمونه‌گیری از بیماران مبتلا به آلزایمر و در نتیجه وجود محدودیت در افزایش تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه بود. جهت بالا بردن دقت مطالعه پیشنهاد می‌شود از تعداد بیشتری نمونه استفاده شود و هم چنین چنان چه بتوان از وجود یک مطالعه عملکردی برای بررسی تغییر در سطح بیان ژن *IL16* تحت تاثیر این جایگاه پلی مورف بهره جست نتایج کامل تری حاصل خواهد شد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که وجود الل T در این جایگاه حالت حفاظتی در برابر بیماری آلزایمر در جمعیت ایرانی دارد و هم‌چنین بین دو گروه از نظر پراکنش ژنوتیپی در حالت هتروزیگوت در این جایگاه اختلاف معنی‌دار وجود دارد.

تشکر و قدردانی

از کلیه افراد شرکت کننده در این مطالعه که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند صمیمانه قدردانی می‌کنیم. این مطالعه از پایان‌نامه تحقیقاتی کارشناسی ارشد شماره ۱۹۸-۱۰۰۰ استخراج گردیده است و در مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی، تهران، ایران انجام شد.

منابع

1. Small GW, Scott WK, Komo S, Yamaoka LH, Farrer LA, Auerbach SH, et al. No association between the HLA-A2 allele and Alzheimer disease. Neurogenetics. 1999; 2(3): 177-82.
2. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. Neurological Sciences. 2011;32(2):275-9.
3. Greig NH, Mattson MP, Perry T, Chan SL, Giordano T, Sambamurti K, et al. New Therapeutic Strategies and Drug Candidates for

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 14:46 +0430 on Thursday September 21st 2017

Neurodegenerative Diseases: p53 and TNF-α Inhibitors, and GLP-1 Receptor Agonists. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004;1035(1):290-315.
4. Di Rosa M, Dell'Ombra N, Zambito AM, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Chitotriosidase and inflammatory mediator levels in Alzheimer's disease and cerebrovascular dementia. European Journal of Neuroscience. 2006;23(10):2648-56.
5. Cho H-S, Park CY. Tumor Vaccine Effect by IL-16 Gene Transfer into Murine Neuroblastoma Model. Korean Journal of Pediatrics. 2001;44(1):68-74.
6. Baier M, Bannert N, Werner A, Lang K, Kurth R. Molecular cloning, sequence, expression, and processing of the interleukin 16 precursor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997;94(10):5273-7.
7. Wilson KC, Center DM, Cruikshank WW. Mini Review The Effect of Interleukin-16 and its Precursor on T Lymphocyte Activation and Growth. Growth Factors. 2004;22(2):97-104.
8. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. Physiological reviews. 1999;79(1):1-71.
9. März P, Otten U, Rose-John S. Neural activities of IL-6-type cytokines often depend on soluble cytokine receptors. European Journal of Neuroscience. 1999;11(9):2995-3004.
10. Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. Medscape General Medicine. 2006;8(2):25-6.
11. Blum-Degena D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1β and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. Neuroscience letters. 1995;202(1):17-20.
12. Batai K, Shah E, Murphy AB, Newsome J, Ruden M, Ahaghotu C, et al. Fine-mapping of IL16 gene and prostate cancer risk in African Americans. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2012;21(11):2059-68.
13. Wu J, Wang Y, Zhang Y, Li L. Association between interleukin-16 polymorphisms and risk of coronary artery disease. DNA and cell biology. 2011;30(5):305-8.
14. Gao L-B, Liang W-B, Xue H, Rao L, Pan X-M, Lv M-L, et al. Genetic polymorphism of Interleukin-16 and risk of nasopharyngeal carcinoma. Clinica chimica acta. 2009; 409(1): 132-5.
15. Azimzadeh P, Romani S, Mohebbi SR, Kazemian S, Vahedi M, Almasi S, et al. Interleukin-16 (IL-16) gene polymorphisms in Iranian patients with colorectal cancer. J Gastrointestin Liver Dis. 2011;20(4):371-6.
16. Xue H, Gao L, Wu Y, Fang W, Wang L, Li C, et al. The IL-16 gene polymorphisms and the risk of the systemic lupus erythematosus. Clinica chimica acta. 2009;403(1):223-5.