

Distribution of rs8099917 IFN- λ 3 (IL-28B) allele polymorphism in Iranian population

Amir Kalvanagh P(MSc)^{1*}, Daneshmandi S(PhD)¹, Pourfathollah AA(PhD)¹, Porpak Z(PhD)²

1- Department of Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Department of Clinical Immunology and Allergy, Asthma and Allergy Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 18 Oct 2012, Accepted: 19 Dec 2012

Abstract

Background: IFN- λ 3 (IL-28B) is a new cytokine from the type III interferons. Its role in several biologic activities, such as regulation of immune responses, tumor and metastasis, or its functions in HBV and HCV diseases, has been shown. The present study evaluated the frequency of rs8099917 allele polymorphism in IFN- λ 3 gene in Iranian population.

Materials and Methods: In this laboratory-experimental study, after collecting blood samples from 118 unrelated Iranian subjects, DNA extraction was performed according to the kit protocols. Evaluation of rs8099917 allele polymorphism was done by Nested-PCR and RFLP method using BsrDI and Tsp451 restriction enzymes.

Results: After running the tests and data analysis, the frequencies of GG genotype (2.5%), GT genotype (31.4%), and TT genotype (66.1%) were obtained. Allele frequencies were 71.22% for G allele and 81.78% for T allele.

Conclusion: The results of this study showed that TT genotype and T allele are the dominant frequencies of rs8099917 allele of IFN- λ 3 gene in Iranian population. Regarding the different established functions of IFN- λ 3, frequency determination of this variant can be helpful in different studies, designs, evaluations, and treatment procedures in some diseases, such as tumors and hepatitis, in Iranian patients.

Keywords: IFN- λ 3, Iranian population, polymorphism, rs8099917 allele

*Corresponding author:

Address: Department of Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Email: pourfa@modares.ac.ir

فراوانی چند شکلی آلل rs8099917 مربوط به ژن اینترفرون لامبدا-3 (IL-28B) در جمعیت ایرانی

پریسا امیر کلوانق¹، سعید دانشمندی²، علی اکبر پورفتح اله^{3*}، زهرا پورپاک⁴

1- کارشناس ارشد، گروه ایمنی شناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

2- دانشجوی دکترا، گروه ایمنی شناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

3- استاد، گروه ایمنی شناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

4- استاد، مرکز تحقیقات آسم، ایمونولوژی و آلرژی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 91/7/27 تاریخ پذیرش: 91/9/29

چکیده

زمینه و هدف: IFN- λ 3 (IL-28B) یکی از سیتوکاین‌های جدید و عضوی از خانواده اینترفرون‌های تیپ III است. فعالیت‌های بیولوژیکی متعددی از آن در تنظیم سیستم ایمنی، عملکردها در تومور و متاستاز و یا نقش در بیماری‌های ویروسی از جمله هیپاتیت B و C نشان داده شده است. در این مطالعه به بررسی میزان فراوانی پلی مورفیسم آلل rs8099917 در ژن IFN- λ 3 جمعیت ایرانی می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، پس از خون‌گیری از 118 نفر از افراد ایرانی غیر خویشاوند، استخراج DNA مطابق دستورالعمل کیت انجام شد. برای بررسی پلی مورفیسم آلل rs8099917 مربوط به ژن IFN- λ 3 از تکنیک Nested-PCR و روش RFLP با آنزیم‌های محدود الاثر BsrDI و Tsp45I استفاده گردید.

یافته‌ها: پس از انجام آزمون‌ها و جمع‌آوری داده‌ها فراوانی واریانت‌ها به صورت ژنوتیپ GG، 2/5 درصد، ژنوتیپ GT، 31/4 درصد و ژنوتیپ TT، 66/1 درصد بود. آلل G، 18/22 درصد افراد و آلل T، 81/78 درصد افراد را در برمی‌گرفت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ژنوتیپ TT و آلل T فراوانی غالب در پلی مورفیسم آلل rs8099917 در ژن IFN- λ 3 در جمعیت ایرانی می‌باشد. با توجه به عملکردهای مختلفی که برای IFN- λ 3 نشان داده شده است، مشخص شدن فراوانی این واریانت می‌تواند راهگشا و کمک کننده به بسیاری از مطالعات، طراحی و بررسی‌ها و همچنین راهکارهای درمانی در افراد ایرانی در بیماری‌هایی نظیر تومور و هیپاتیت باشد.

واژگان کلیدی: آلل rs8099917، افراد ایرانی، اینترفرون لامبدا سه، پلی مورفیسم

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه جلال احمد دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی شناسی

Email: pourfa@modares.ac.ir

مقدمه

سایتوکاین‌ها نقش حیاتی در تنظیم سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی ایفا می‌کنند (1). اینترفرون‌ها (Interferon-IFN) یک گروه از سایتوکاین‌های ترشحی می‌باشند (2) که در ابتدا به دو نوع اینترفرون‌های نوع I و نوع II تقسیم می‌شدند (3). اینترفرون‌های نوع I در سال 1957 توسط لیدنمن و ایساکس کشف شدند که شامل یک گروه بزرگ از مولکول‌ها می‌باشند؛ پستانداران ژن‌های مجزای فراوانی برای IFN- α (حداقل 13 ژن در انسان)، IFN- β و اینترفرون‌های IFN- γ , δ , ϵ , κ , τ , ω دارند (2). اینترفرون‌های نوع I به عنوان دفاع اولیه در مقابل ویروس‌ها بوده و نقش حیاتی در پاسخ‌های ضد ویروسی را دارا می‌باشند (4). اینترفرون‌های نوع II تنها یک عضو سایتوکاینی دارند که IFN- γ یا IFN- δ ایمنی نامیده می‌شود و توسط سلول‌های T فعال و سلول‌های کشته‌شده طبیعی (Natural killer cell-NK) تولید می‌شود (2). اینترفرون- γ برای ایمنی در مقابل پاتوژن‌های داخل سلولی و کنترل تومور ضروری می‌باشد (5). در اکتبر سال 2002 در طی جلسه‌ای در تورین ایتالیا دو سخنگو به نام‌های سرگی کوتنکو و واینه کیندسوگل سایتوکاین جدیدی را مطرح کردند که بعداً توسط کمیته تحقیقات بین المللی سایتوکاین و اینترفرون تحت عنوان اینترفرون‌های نوع III یا اینترفرون‌های λ نامگذاری شدند (1, 6). اینترفون‌های نوع III یا اینترفرون λ شامل IFN- $\lambda 1$ (IL-29)، IFN- $\lambda 2$ (28A) و IFN- $\lambda 3$ (IL-28B) می‌باشند (6). IFN- $\lambda 3$ دارای نقش‌هایی در تنظیمات و برهمکنش‌های سیستم ایمنی، عملکردها در تومور و متاستاز و یا نقش در بیماری‌های ویروسی از جمله هپاتیت B و C می‌باشد. به عنوان مثال بیان بیش از حد IFN- $\lambda 3$ موجب القای بیان MHC-I بر روی سطح سلول‌ها و بیان آنتی ژن‌های Fas/CD95 می‌شود. هم‌چنین نشان دادند که بیان IFN- λ در دودمان سلول‌های توموری به طور واضحی تشکیل تومورهای متاستاتیک را در شرایط آزمایشگاهی در مقایسه با کنترل مهار می‌کند. هم‌چنین بیان IFN- $\lambda 3$ موجب القای ارتشاح لنفوسیتی می‌شود و سنجش‌هایی که توسط تخلیه

سلول‌های ایمنی با به کارگیری مونوکلونال آنتی بادی انجام گرفت نشان می‌داد که سلول‌های NK برای مهار رشد تومور با واسطه IFN- λ ضروری می‌باشد و هم‌چنین تزریق c-DNA مربوط به IFN- λ به طور موفقیت آمیزی سلول‌های توموری متاستاز دهنده به کبد را مورد هدف قرار می‌دهد و به طور متوسطی مرگ موش‌های توموری را کاهش می‌دهد. بیان بیش از حد IFN- λ در کبد موجب افزایش سلول‌های NK/NKT شده و فعالیت ضد توموری آنها را افزایش می‌دهد و بنابراین IFN- λ هم آپوپتوز سلول‌های توموری را القا می‌کند و هم موجب تخریب تومور به واسطه سلول‌های NK از طریق ایمنی ذاتی می‌شود و این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که استفاده موضعی از IFN- λ می‌تواند یک روش مفید در درمان بالینی بدخیمی‌های انسانی باشد (7). بر روی اثرات IFN- λ بر روی هپاتیت B و C نیز بررسی‌های متعددی انجام گردیده است، به طوری که پیشنهاد گردیده که IFN- λ می‌تواند یک روش مفید درمانی برای عفونت‌های مزمن هپاتیت B و هپاتیت C باشد (8). ژن‌های IFNs- λ روی کروموزوم 19q13.13 انسان وجود دارد (1) و حاوی چندین اگزون می‌باشند، پنج اگزون برای IFN- $\lambda 1$ ، شش اگزون برای IFN- $\lambda 2$ و شش اگزون برای IFN- $\lambda 3$ می‌باشد. این ژن‌ها پروتئین‌های مونومریک ترشحی 20 کیلو دالتونی را ترشح می‌کنند. در سطح اسید آمینه‌ای IFN- λ بیشتر شبیه به اینترفرون‌های نوع I می‌باشد، اما ساختار ژنومی آنها بیشتر به اعضای خانواده IL-10 شبیه می‌باشند (9). در ژن این اینترفرون چندین واریانت گزارش گردیده است که از جمله آن دو پلی مورفیسم به صورت پلی مورفیسم آلل rs8099917 و آلل rs12979860 مربوط به ژن IFN- $\lambda 3$ (IL-28B) می‌باشند (10). نقش‌های متعدد و گاه ضد و نقیضی که برای اینترفرون‌های لامبدا ذکر شد بیان‌گر این موضوع است که پلی مورفیسم این خانواده سایتوکاینی می‌تواند با انواع شرایط فیزیولوژیک و هم‌چنین بیماری‌ها در ارتباط باشد و از آنجایی که محققان متعددی وجود پلی مورفیسم‌ها و اهمیت آنها را در چندین بیماری بررسی کرده‌اند و SNP‌های

و بر پایه لیز سلول‌ها و سپس رسوب انتخابی DNA طراحی شده است. در نهایت نمک‌زدایی توسط اتانول صورت گرفت. استخراج DNA از خون محیطی در روند دستور العمل کیت به کار گرفته شد. به طور خلاصه حدود 100 میکرولیتر خون به میکروتیوپ 1/5 میلی‌لیتری منتقل شد و 400 میکرولیتر از محلول DNG^{TM-plus} به آن اضافه و 15 تا 20 ثانیه ورتکس گردید. سپس 500 میکرولیتر ایزوپروپانول (مرک، آلمان) اضافه شد و با ورتکس مخلوط گردید و 20 دقیقه در دمای اطاق انکوبه شد. میکروتیوپ‌ها در دور 12000g به مدت 10 دقیقه سانتریفوژ گردید و محلول روئی دور ریخته شد. رسوب ته میکروتیوپ 2 بار با اتانول 70 درصد شستشو داده شد و پس از خشک شدن در 65 درجه سانتی‌گراد، در حدود 80 میکرولیتر آب به هر میکروتیوپ اضافه شد.

به منظور ارزیابی غلظت و میزان خلوص DNA به دست آمده، 5 میکرولیتر DNA استخراج شده در رقت 1:100 با آب مقطر تهیه شد و از نظر کمی و کیفی با بیوفتومتر اپندرف مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین به منظور ارزیابی یکپارچگی DNA و بررسی تخریب و شکستگی‌های احتمالی قطعات DNA ژنومی آزمایش الکتروفورز روی ژل آگاروز انجام شد. مقدار 5 میکرولیتر DNA استخراج شده با روش ژل الکتروفورز از نظر کیفی مورد بررسی قرار گرفت.

برای هر یک از ژن‌های مورد نظر در سایت اختصاصی pubmed جستجو صورت گرفت و ژن‌های فرانس استخراج شد. هر یک از ژن‌ها در نرم افزار GENERUNNER قرار گرفت و با استفاده از روش‌های استاندارد برای هر یک از ژن‌ها پرایمر اختصاصی طراحی گردید که پرایمرهای طراحی شده در جدول 1 آمده است. در مرحله بعد پرایمرها در پایگاه NCBI برای بررسی واکنش متقاطع مورد بررسی قرار گرفت.

متعددی را پیدا نموده‌اند (11-13) و نیز از آنجائی که می‌دانیم حتی موتاسیون‌های خاموش (silent) اگرچه بر توالی اسید آمینه اثر نمی‌گذارند اما ممکن است از طریق مکانیسم‌های آلترناتیو mRNA اسپلایسینگ و پایداری mRNA و رونویسی ژن‌ها، بر روی بیان پروتئین اثر بگذارند (14)، بنابراین بر آن شدیم تا پلی مورفیسم آلل rs8099917 مربوط به ژن IFN- λ 3 (IL-28B) را مورد بررسی قرار دهیم تا بتوان از آن به عنوان یک منبع با ارزش برای مطالعات بعدی ژنتیکی و ارتباط آن با بیماری‌های مختلف و در نهایت برنامه‌ریزی‌های درمانی بر اساس پایه ژنتیکی افراد ایرانی بهره گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی - آزمایشگاهی می‌باشد که به منظور مشخص کردن وضعیت افراد تحت مطالعه پرسش‌نامه‌ای تهیه شد و برای هر فرد تکمیل گردید. نمونه‌گیری به صورت تصادفی انجام شد و با نظر مشاور آماری گروه تحت مطالعه شامل 118 فرد سالم ایرانی می‌باشد. برای بررسی پلی مورفیسم سیتوکینی از افرادی که اطلاعات آنها ثبت گردیده بود خون‌گیری به عمل آمده و پس از خون‌گیری استخراج DNA صورت گرفت. این افراد شامل افرادی بودند که ایرانی بوده و تاریخچه خانوادگی آنها ایرانی بودن را نشان می‌داد. برای این افراد قومیت نیز تعیین گردید تا در مطالعات بعدی مورد استفاده قرار گیرد. افرادی که در 4-5 نسل گذشته نژاد یا کشوری غیر از ایران داشته‌اند و افرادی که دارای بیماری خاص در زمان نمونه‌گیری بودند و هم‌چنین افرادی که دارای بیماری خاص ژنتیکی در خانواده بودند از مطالعه خارج شدند.

استخراج DNA با استفاده از کیت استخراج شرکت سیناژن انجام گردید. در این کیت (DNG^{TM-plus} DNA Extraction Solution. Cinnagen. Iran) محلول DNG^{TM-plus} به منظور تخلیص DNA قرار دارد. این روش نیازی به رسوب فنولی و یا هضم پروتئازی نداشته

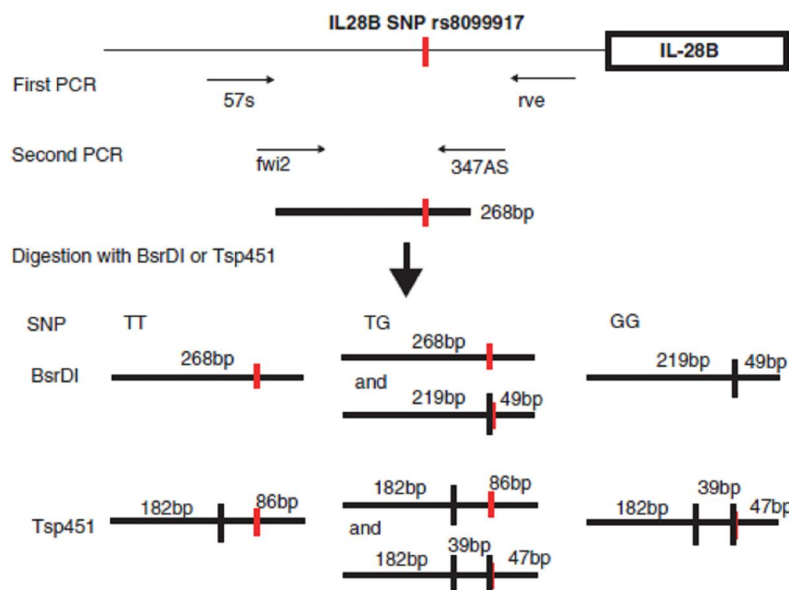
جدول 1. پرایمرهای طراحی شده جهت فرایند PCR

پرایمرها	روش
پرایمر رفت: 5'-ACATCCACACCCTCAACCCT-3'	سری اول
پرایمر برگشت: 5'-TCCTCTCATCCCTCA-3'	
پرایمر رفت: 5'-AAAGCCAGCTACCAAACACTGT-3'	سری دوم (نستد)
پرایمر برگشت: 5'-CTGGAACAAATCGTCCCAATACAT-3'	

مرحله دوم محصول مرحله اول PCR به عنوان الگو برای مرحله Nested-PCR مورد استفاده قرار گرفت. تکثیر مانند مرحله اول صورت گرفت به غیر از این که از 0/2 میکرو مولار از پرایمرهای اختصاصی طراحی شده برای این مرحله استفاده گردید. محصول PCR با آنزیم های محدود الاثر BsrDI و Tsp451 به ترتیب در دمای 56 درجه سانتی گراد و 37 درجه سانتی گراد به مدت 16 ساعت مجاور گردید. محصول نهایی به وسیله الکتروفورز ژل آگاروز 3 درصد جداسازی گردید (شکل 1، 2 و 3) (15).

داده های به دست آمده در نرم افزار SPSS نسخه 15 وارد و بررسی های آماری بر روی آن انجام گردید. داده ها بر حسب میزان توزیع آنها در گروه های مختلف به صورت درصد (%) از کل آن گروه بیان گردید.

پس از این که DNA ژنومی به روش مناسب استخراج گردید، برای تعیین ژنوتیپ پلی مرفیسم IFN-λ3 از تکنیک PCR-RFLP استفاده شد. ابتدا یک حجم از DNA ژنوم شامل 100 نانوگرم از DNA با غلظت 0/5 میکرومول در لیتر از هر کدام از پرایمرهای طراحی شده به همراه 0/2 میلی مول در لیتر از dNTP و 1/25 واحد از Taq پلیمرز (فرمتاز، آلمان) در حجم نهایی 50 میکرولیتر از بافر PCR با هم مخلوط شدند، سپس مراحل PCR به صورت زیر انجام گرفت: واسرشت اولیه در 94 درجه سانتی گراد به مدت 5 دقیقه و سپس 36 سیکل مرحله دوم اتصال در 58 درجه سانتی گراد به مدت 1 دقیقه و بازآرایی در 72 درجه سانتی گراد به مدت 1 دقیقه انجام شده و مرحله نهایی تکثیر در 72 درجه سانتی گراد به مدت 5 دقیقه صورت گرفت. در



شکل 1. طرح شماتیک برش محصول نهایی Nested-PCR با آنزیم BsrDI و Tsp451 (برگرفته از منبع شماره 15)

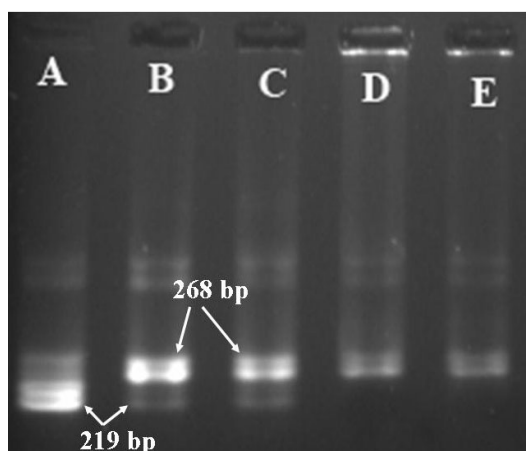
ژنوتیپ و آلل‌ها در دو جنس زن و مرد به صورت ژنوتیپ 2 GG (3/6 درصد)، ژنوتیپ 17 GT (30/9 درصد) و ژنوتیپ 36 TT (65/5 درصد) و آلل G 21 (19/1 درصد) نفر و آلل T 89 نفر (80/9 درصد) برای جنس مرد و ژنوتیپ 1 GG (1/6 درصد)، ژنوتیپ 20 GT (31/7 درصد) و ژنوتیپ 42 TT (66/7 درصد) و آلل G 2 (17/5 درصد) نفر و آلل T 104 (82/5 درصد) نفر برای جنس زن بود. فراوانی‌ها در جدول 2 خلاصه شده است.

جدول 2: فراوانی پلی‌مرفیسم آلل rs8099917 ژن (IL-28B) IFN-λ3 در جمعیت طبیعی ایرانی و هم‌چنین توزیع فراوانی در دو جنس مرد و زن

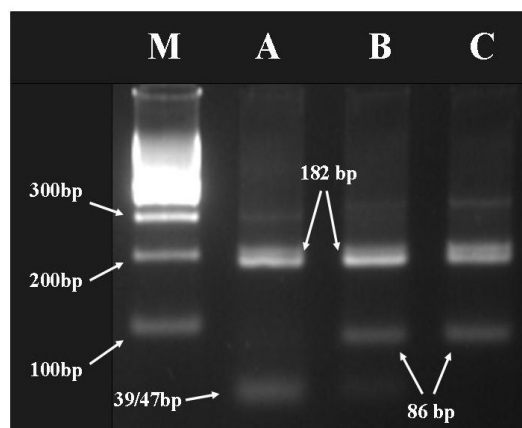
ژنوتیپ	جمعیت نرمال		ژنوتیپ	rs8099917
	تعداد(درصد)	جنس		
	مرد	زن		
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)		
ژنوتیپ TT	36 (65/5)	42 (66/7)	78 (66/1)	rs8099917
ژنوتیپ GT	17 (30/9)	20 (31/7)	37 (31/4)	
ژنوتیپ GG	2 (3/6)	1 (1/6)	3 (2/5)	
آلل T	89 (80/9)	104 (82/5)	193 (81/78)	
آلل G	21 (19/1)	22 (17/5)	43 (18/22)	

بحث

در این مطالعه به بررسی میزان فراوانی پلی‌مرفیسم آلل rs8099917 در ژن IFN-λ3 در جمعیت ایرانی پرداختیم. نتایج نشان از شیوع بالاتر ژنوتیپ TT و آلل T در افراد ایرانی تحت مطالعه بود. در سال‌های اخیر سایتوکاین‌های جدیدی کشف شده که توسط کمیته تحقیقات بین‌المللی سایتوکاین و اینترفرون، تحت عنوان اینترفرون‌های نوع سه (لامبدا یا λ) نامگذاری شده‌اند (1، 6). در سطح اسید آمینه‌ای اینترفرون‌های نوع سه بیشتر شبیه به اینترفرون‌های نوع یک بوده، اما ساختار ژنومی آنها بیشتر به اعضای خانواده اینترلوکین-10 (IL-10) شبیه می‌باشد. اینترفرون‌های نوع سه به گیرنده اختصاصی خود با نام IL-28R متصل شده و از طریق مسیر JAK/STAT سیگنال را به داخل سلول منتقل کرده و باعث بروز پاسخ‌های بیولوژیک مشابه اینترفرون‌های نوع یک می‌شوند (16).



شکل 2. تصویر الکتروفورز محصول نهایی Nested-PCR برش داده شده با آنزیم BsrDI. آگاروز ژل 3 درصد؛ A: نمونه فرد با ژنوتیپ هموزیگوت GG؛ B و C: نمونه فرد با ژنوتیپ GT؛ D و E: نمونه فرد با ژنوتیپ TT.



شکل 3. تصویر الکتروفورز محصول نهایی Nested-PCR برش داده شده با آنزیم Tsp451. آگاروز ژل 2 درصد؛ M: مارکر؛ A: نمونه فرد با ژنوتیپ هموزیگوت GG؛ B: نمونه فرد با ژنوتیپ GT؛ C: نمونه فرد با ژنوتیپ TT.

یافته‌ها

در این مطالعه 118 فرد سالم ایرانی مورد بررسی قرار گرفتند. از این افراد 55 نفر مرد (46/6 درصد) و 63 نفر زن (53/4 درصد) بودند. میانگین سنی افراد $26/7 \pm 14/3$ سال بود. در بررسی واریانت‌های IFN-λ3 در جمعیت تحت مطالعه فراوانی ژنوتیپ GG، 3 (2/5 درصد)، ژنوتیپ GT، 37 (31/4 درصد) و ژنوتیپ TT، 78 (66/1 درصد) بود. آلل G، 43 (18/22 درصد) نفر و آلل T، 193 (81/78 درصد) نفر از افراد را در برمی‌گرفت. فراوانی

mRNA مربوط به IL-13، مقدار پروتئین ترشح شده IL-13 و تعداد سلول‌های TCD4+CD3+ به طور چشم‌گیری توسط اینترفرون لامبدا-1 کاهش می‌یابد (21). با وجود عملکردهای گسترده و جدیدی که برای اعضای خانواده اینترفرون نوع III و IFN- λ 3 مشخص گردیده که برخی از آنها ذکر شد و نقش آن در بیماری‌های مختلف و توجه به این نکته که تنها بخشی از فعالیت‌های آن مشخص شده است و نقش‌های دیگر آن هم‌چنان در حال روشن شدن است؛ توجه به ساختار ژنتیکی آن به ویژه واریانت‌های ژنتیکی آن که با میزان بیان آن در ارتباط است می‌تواند اهمیت ویژه‌ای در بیماری‌های مختلف داشته باشد. نشان داده شده است که در ژن IFN- λ 3 چندین پلی مرفیسم دارای اهمیت می‌باشند؛ به صورت آلل rs8099917 و آلل rs12979860 که اهمیت آنها در رابطه با چندین بیماری نیز نشان داده شده است. با توجه به نقش‌های مختلف IFN- λ 3 و هم‌چنین اهمیت واریانت‌های ژنتیکی پلی مرفیسم آلل rs8099917 که ارتباط آن با بیماری‌های مختلفی نیز نشان داده شده است، در این مطالعه به بررسی میزان فراوانی و توزیع پلی مرفیسم آلل rs8099917 مربوط به ژن IL-13 (IFN- λ 3 28B) در جمعیت ایرانی پرداخته‌ایم. شناخت میزان فراوانی پلی مرفیسم آلل rs8099917 با توجه به نقش‌های مختلف ذکر شده در بسیاری از شرایط و بیماری‌ها حایز اهمیت خواهد بود. فراوانی‌های به دست آمده در بخش نتایج آورده شده است؛ چنانچه مشاهده می‌شود در جمعیت ایرانی توزیع به صورت ژنوتیپ GG 2/5 درصد، ژنوتیپ GT 31/4 درصد و ژنوتیپ TT 66/1 درصد بوده و آلل G 18/22 درصد و آلل T 81/78 درصد افراد را در بر گرفته است. برای مقایسه فراوانی پلی مرفیسم آلل rs8099917 در جمعیت‌های دیگر نشان داده شده است که فراوانی آلل TT در نژاد قفقازی 59 درصد (22)، ژاپنی 70 درصد (23)، تایوانی 89 درصد (24) و کره‌ای 86 درصد (25) بوده است. هم‌چنین مطالعات دیگری از فراوانی 64 درصد برای ژاپنی (26) و 68 درصد برای سفید پوست (12) برای آلل TT حکایت داشته است. از سوی دیگر به این نکته نیز

تحقیقات گسترده‌ای بر روی عملکرد این سایتوکاین‌ها آغاز شده و اثرات بسیاری درمورد آنها به اثبات رسیده است. از جمله اثرات ضد ویروسی IFN- λ که موجب القای خاصیت ضد ویروسی در سلول‌های HaCaT، AS49، HT29 که با VSV (vesicular stomatitis virus) آلوده گردیده و در سلول‌های HT29 که با encephalomyocarditis (encephalomyocarditis virus) EMCV آلوده شده بودند، شده است (6). IFN- λ (IL-29) λ 1 و IFN- λ 2 (IL-28A) نیز که جزء خانواده IFN- λ 3 می‌باشند، موجب القای خاصیت ضد ویروسی در سلول‌های HepG2 می‌شود که با EMCV آلوده شده بودند (1). IFN- λ 3 خاصیت ضد ویروسی بر علیه ویروس‌های حاوی DNA دارد و مشخص شده که IFN α/β خاصیت ضد ویروسی را در مقابل ویروس HSV-1 در ماکروفاژهای انسانی و هم‌چنین سلول‌های دندریتیک از طریق کاهش رونویسی پروتئین‌های خاص القاء می‌کند (17). هم‌چنین زمانی که سلول‌های توموری ملانومایی B16 که در آنها بیان mIFN- λ توسط وکتور حاوی این ژن به طور دائمی ایجاد شده، به صورت زیرجلدی به موش‌ها تزریق شود، رشد سلول‌های توموری در مقایسه با گروه کنترل سینرژیک، کند شده و یا به طور کامل از بین می‌رود و در حقیقت اینترفرون لامبدا موجب القای توقف سیکل سلولی و مرگ آپوپتوتیک سلول‌های توموری می‌شود (7). IFN- λ اثرات ضد تکثیر بر روی سلول‌های توموری BON1 نورواندوکرینی دارد و ممکن است یک روش جدید امیدوارکننده در درمان ضد تکثیری تومورهای اندوکرینی باشد (18). علاوه بر اثرات ضد ویروسی و ضد توموری ذکر شده، اینترفرون‌های لامبدا اثرات ایمنومدولاتوری بسیاری را نظیر نقش در ایجاد و مکانیسم بیماری‌های آلرژیک دارند. از جمله نشان داده شده است که IFN- λ موجب کاهش ترشح IL-13 شده و مقداری نیز موجب افزایش IFN- γ می‌شود (19). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که IFN- λ 1 موجب مهار فاکتور رونویسی GATA3 می‌گردد و در نتیجه باعث مهار پاسخ‌های سلول‌های Th2 در سلول‌های خاطره و بکر انسان می‌گردد (20). سطح

2. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *Journal of General Virology*. 2008;89(1):1-47.
3. Langer JA, Cutrone EC, Kotenko S. The Class II cytokine receptor (CRF2) family: overview and patterns of receptor–ligand interactions. *Cytokine & growth factor reviews*. 2004;15(1):33-48.
4. Taniguchi T, Takaoka A. The interferon- α/β system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Current opinion in immunology*. 2002;14(1):111-6.
5. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of Interferon- γ During Innate and Adaptive Immune Responses. *Advances in immunology*. 2007;96:41-101.
6. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nature immunology*. 2003;4(1):69-77.
7. Sato A, Ohtsuki M, Hata M, Kobayashi E, Murakami T. Antitumor activity of IFN- λ in murine tumor models. *The Journal of Immunology*. 2006;176(12):7686-94.
8. Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *Journal of virology*. 2005;79(6):3851-4.
9. Lasfar A, Lewis-Antes A, Smirnov SV, Anantha S, Abushahba W, Tian B, et al. Characterization of the mouse IFN- λ ligand-receptor system: IFN- λ s exhibit antitumor activity against B16 melanoma. *Cancer research*. 2006;66(8):4468-77.
10. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *Journal of hepatology*. 2011;54(3):415-21.
11. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
12. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic Variation in

می توان اشاره کرد که پلی مورفیسم آلل rs8099917 با بیماری های مختلفی نظیر بار ویروس، پاسخ به درمان و پاکسازی هپاتیت C (12، 26)، پیشرفت و گسترش هپاتیت B (27)، شدت پیشرفت فیبروزیس کبدی در افراد غیر الکلی (28) و چندین بیماری دیگر در ارتباط بوده است. اهمیت این واریانت در بیماری هپاتیت C و پیامدهای آن تقریباً ثابت شده است. هم چنین این موضوع نیز قابل ذکر است که در این گونه مطالعات استفاده از نمونه جمعیتی بزرگ تر و هم چنین مطالعه زیر گروه های جمعیتی می تواند هر چه بیشتر منطبق بر جامعه مورد مطالعه باشد.

نتیجه گیری

در مجموع و با در نظر گرفتن اهمیت عملکردهایی که برای پلی مورفیسم آلل rs8099917 مربوط به ژن IFN- λ 3 (IL-28B) بر شمرده شد و توجه به نقش اساسی پایه ژنتیکی ژن IFN- λ 3 در بیان و عملکردهای IFN- λ 3 و هم چنین مشاهده ارتباطی که واریانت های ژنتیکی آلل rs8099917 در چندین بیماری نشان داده شده است؛ نتایج این مطالعه در بررسی میزان فراوانی پلی مورفیسم آلل rs8099917 مربوط به ژن IL-28B) IFN- λ 3 در افراد ایرانی می تواند راهگشا و کمک کننده به بسیاری از مطالعات، طراحی و بررسی ها و راهکارهای درمانی در افراد ایرانی باشد.

تشکر و قدردانی

این گزارش حاصل طرح تحقیقاتی شماره 393/پ/412 مصوب مرکز تحقیقات آسم و آلرژی تهران می باشد که بدین وسیله از زحمات آن مرکز تشکر و قدردانی می نمایم.

منابع

1. Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nature immunology*. 2002;4(1):63-8.

- IL28B Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1338-45.
13. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9156):863-8.
14. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott M, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes and immunity*. 1999;1(1):3-19.
15. Nakamoto S, Kanda T, Imazeki F, Wu S, Arai M, Fujiwara K, et al. Simple assay based on restriction fragment length polymorphism associated with IL28B in chronic hepatitis C patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(7-8):955-61.
16. Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2010;30(8):555-64.
17. Melchjorsen J, Sirén J, Julkunen I, Paludan SR, Matikainen S. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF- κ B and IRF-3. *Journal of General Virology*. 2006; 87(5):1099-108.
18. Zitzmann K, Brand S, Baehs S, Göke B, Meinecke J, Spöttl G, et al. Novel interferon- λ s induce antiproliferative effects in neuroendocrine tumor cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006; 344(4): 1334-41.
19. Jordan W, Eskdale J, Srinivas S, Pekarek V, Kelner D, Rodia M, et al. Human interferon lambda-1 (IFN- λ 1/IL-29) modulates the Th1/Th2 response. *Genes and immunity*. 2007; 8(3):254-61.
20. Dai J, Megjugorac NJ, Gallagher GE, Raymond Y, Gallagher G. IFN- λ 1 (IL-29) inhibits GATA3 expression and suppresses Th2 responses in human naive and memory T cells. *Blood*. 2009;113(23):5829-38.
21. Srinivas S, Dai J, Eskdale J, Gallagher GE, Megjugorac NJ, Gallagher G. Interferon- λ 1 (interleukin-29) preferentially down-regulates interleukin-13 over other T helper type 2 cytokine responses in vitro. *Immunology*. 2008;125(4):492-502.
22. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139(1):120-9.
23. Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, et al. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(5):1853-60.
24. Chen J, Lin C, Wang C, Lin Y, Kuo S, Shiu C, et al. IL28B genetic variations are associated with high sustained virological response (SVR) of interferon- α plus ribavirin therapy in Taiwanese chronic HCV infection. *Genes and immunity*. 2011;12(4):300-9.
25. Lyoo K, Song MJ, Hur W, Choi JE, Hong SW, Kim CW, et al. Polymorphism near the IL28B gene in Korean hepatitis C virus-infected patients treated with peg-interferon plus ribavirin. *Journal of Clinical Virology*. 2011; 52(4):363-6.
26. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature genetics*. 2009;41(10):1105-9.
27. Jiao X, Gao Y, Jing L, Liu T, Shi W, Guo H, et al. Studies on the relationship between polymorphism of IL-28B rs8099917 and the outcome of HBV infection]. *Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2011;32(11):1143-7.
28. Petta S, Grimaudo S, Cammà C, Cabibi D, Marco VD, Licata G, et al. IL28B and PNPLA3 polymorphisms affect histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2012.