

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

Khoshbakht T¹, Soosanabadi M¹, Neishaboury M¹, Karimlou M², 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 a chemo-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* gene polymorphism, rs11556218 is associated with the risk of sporadic AD in Iranian population.

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

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 می شود. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد، اینترلوکین ۱۶ پروسه های پیش التهابی را در بیماری آلزایمر کنترل می کند. 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 روش ها: 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.

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

نتیجه گیری: نتایج نشان می دهد که ال ال 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

مقدمه

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 و سپس 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). پرواینترلوکین ۱۶ داخل هسته باعث کاهش رونویسی Skp2 می‌شود، که کاهش میزان Skp2 باعث افزایش سطح p27kip1 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 فرزندگان، 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

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 ۱۹۰۶ توسط یک عصب شناس آلمانی به نام آلویس آلزایمر بوده است (۲). فرایندهای التهابی گوناگون و سیتوکین‌ها نقش اساسی در پاتوزن بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند (۳). ژن اینترلوکین ۱۶ (*Interleukin16-IL16*) یکی از مهم‌ترین سایتوکین‌های پیش التهابی است که درگیری این ژن در بیماری قلبی عروقی (*cerebrovascular dementias*) که از نظر مکانیسم ایجاد شبیه به بیماری آلزایمر بوده و هر دو بیماری التهابی هستند قبلاً 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 پلئوتروپیک است که به عنوان جاذب شیمیایی و تعدیل کننده فعالیت سلول‌های 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.

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 $78/26 \pm 7/06$ و میانگین سن بیماران $77/82 \pm 7/67$ بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد از نظر سن مشاهده نشد ($p=0/62$). اندازه قطعه تکثیر شونده ۱۷۱ جفت باز بود. در توالی تکثیرشونده با ژنوتیپ TT هیچ جایگاه برشی برای آنزیم *NdeI* وجود ندارد، که یک قطعه ۱۷۱ جفت بازی تولید می‌کند و در توالی تکثیر شونده با ژنوتیپ GG یک جایگاه برش برای آنزیم *NdeI* 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 هتروزیگوت TG، یکی از ال‌ها 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 ال‌ها در دو گروه بیماران و افراد سالم برای واریاسیون rs11556218 به این صورت بود که پراکندگی ال‌G در گروه بیماران و افراد سالم به ترتیب ۲۳۵ (۸۶ درصد) و ۱۹۴ (۶۶ درصد) بود و هم‌چنین پراکندگی ال‌T در گروه بیماران و افراد شاهد به ترتیب ۳۹ (۱۴ درصد) و ۱۰۰ (۳۴ درصد) بود. لذا از نظر پراکندگی ال‌ی، ارتباط معنی داری بین گروه بیماران و افراد سالم مشاهده شد ($0/49-0/21$) $OR=0/32$ ، $p=0/001$ ، هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم rs11556218، برای ژنوتیپ TT در بین بیماران و افراد سالم با $p=0/934$ معنی دار نشد، فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت در گروه بیماران و افراد شاهد به ترتیب ۳۵ (۲۵/۵ درصد) و ۱۰۰ (۶۸ درصد) با ($0/1-0/28$) $OR=0/16$ ، $p=0/001$ و هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت GG به ترتیب ۱۰۰ (۷۳ درصد) و ۴۷ (۳۲

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 (dbSNP)، منتشر شده به وسیله مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی، گردآوری شد. سپس ۵ میلی‌لیتر نمونه خون محیطی درون تیوب‌های محتوی ۲۰۰ میکرولیتر از EDTA ۵/۰ مولار از هر فرد گرفته شد. DNA از گلوبول‌های 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 نظرین ژن در حوالی پلی مورفیسم مورد نظر با استفاده از پرایمرهای استاندارد رفت-بست با توالی 5'/GCTCAGGTTACAGAGTGTTCATA 3' و برگشت با توالی 5'/TGTGACAATCACAGCTTGCCTG 3' تکثیر شد. محصول PCR به وسیله آنزیم *NdeI* 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

درصد) ژنوتیپ بود. همان‌طور که ملاحظه می‌شود بین دو گروه مورد و شاهد از نظر ژنوتیپ هتروزیگوت (TG) rs11556218 اختلاف معنی‌داری یافت شد. (جدول ۱)

جدول ۱. توزیع فراوانی و الی در موارد بیمار و شاهد برای rs11556218

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

بحث

در این مطالعه به بررسی تاثیر واریاسون 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 می‌شود. بیان اکثر سیتوکین‌ها در بافت‌های سالم طبیعی است ولی در برخی بیماری‌ها بیان افزایش پیدا می‌کند برای مثال بیان سیتوکین پیش التهابی فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (Tumor Necrosis factor-TNF) در بیماری‌های نورودژنراتیو افزایش می‌یابد (۸). با بررسی‌هایی که روی سلول‌های پیش مغزرویان انسان انجام گرفت، مشاهده شد سطح $TNF-\alpha$ با طی زمان افزایش پیدا می‌کند 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 هم‌چنین روی افکت‌های رفتاری بالغین نیز اثر می‌گذارند (۱۰). ارتباطی بین سیتوکین‌های التهابی و بیماری‌های نورودژنراتیو مرتبط با پیری به ویژه بیماری آلزایمر گزارش شده است که با افزایش سطح سرمی

و مایع مغزی - نخاعی $TNF-\alpha$ 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 می‌باشد. 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 لایوژ 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 می‌کند (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 DNA ژن *IL16* منجر به تغییر محصولات سیتوکین و یا تغییر فعالیت آنها می‌شود. ژن *IL-16* یک نقش محوری در شکل دهی به طبیعت پاسخ‌های ایمنی بازی می‌کند. تاکنون هیچ مطالعه‌ای در رابطه با ژن *IL16* 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 می‌رود که این ژن در ایجاد

پلی مورفیسم مذکور در جمعیت ایرانی اثر چشم گیری روی ابتلا به بیماری آلزایمر دارد. از جمله محدودیت های این پژوهش وجود مشکلات در نمونه گیری 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 می شود 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 هم چنین بین دو گروه از نظر پراکنش ژنوتیپی در حالت هتروزیگوت در این جایگاه اختلاف معنی دار وجود دارد.

تشکر و قدردانی

از کلیه افراد شرکت کننده در این مطالعه که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند صمیمانه قدردانی می کنیم. این مطالعه از پایان نامه 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

بیماری آلزایمر نقش بازی کند از این رو ما در این مطالعه یک واریاسون از این ژن را که همراهی آن با یک سری از بیماری ها قبلا مشخص شده است انتخاب کرده و مورد بررسی قرار دادیم (rs11556218). در سال ۲۰۱۲ مطالعاتی در جمعیت شیکاگو همراهی چشم گیری را بین فراوانی الل G از پلی مورفیسم ژن *IL16*(rs11556218) با سرطان پروستات را نشان دادند (۱۲). هم چنین 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 نازوفازنژیال 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 چشم گیری وجود دارد (۱۵). در سال ۲۰۰۹ مطالعات نشان دادند افرادی که الل G از پلی مورفیسم rs11556218 T/G را با خود حمل می کنند نسبت به افرادی که الل T از پلی مورفیسم rs11556218 T/G را حمل می کنند 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 و سالم تفاوت معنی دار اللی مشاهده گردید (۰/۴۹- $p=0/001$, $OR=0/32(0/21)$). 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 معنی داری وجود دارد (۰/۲۸-۰/۱۰) ($p=0/001$, $OR=0/16$). مطالعات عملکردی و مورد-شاهدی در ارتباط با واریاسون rs11556218 در جمعیت های دیگر ارتباط این پلی مورفیسم را با بیماری های دیگر به خوبی نشان می دهند. نتایج حاصل از این مطالعه بیان می کنند که

- 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-Degen D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 β 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.