Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 18(105): 51-58

Lack of Association between Interleukin-12 Receptor B_1 Gene Polymorphism (rs11575934 A/G) and Susceptibility to Chronic Hepatitis B Virus Infection

Mojtaba Salehi[1], Seyed Reza Mohebbi[2*], Mehrdad Ravanshad[3], Maryam Karkhane[4], Pedram Azimzadeh[5], Behta Keshavarz Pakseresht[4]

1- M.Sc, Department of Medical Virology, Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Assistant Professor, Department of Medical Virology , Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Associate Professor, Department of Virology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
4- MSc, Department of Microbiology , Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5- PhD Student, Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 2 Aug 2015, Accepted: 4 Nov 2015

Abstract

Background: Hepatitis B virus (HBV) is a member of hepadenaviridae family, which is infectious for humans and a few animal species. Successful clearance and elimination of infection from the body or development of HBV infection to chronic disease depend on the host genetic background in immune system genes. Interleukin-12 (IL12) and also Interleukin-12 Receptor B1 (IL 12 RB1) are the key factors in the spontaneous clearance of viral infections, especially HBV. The aim of the present research is to investigate the association between Interleukin-12 receptor B1 gene polymorphism (rs11575934 A/G) and susceptibility to chronic Hepatitis B virus infection.

Materials and Methods: In this case-control study, genomic DNA of 150 chronic HBV infected patients and 150 healthy controls were extracted from peripheral blood cells. Single nucleotide polymorphism (rs11575934 A/G) was genotyped using polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

Results: The frequency of GG, AG, AA genotypes was 6.7%, 40.7%, and 52.7% in chronic patients and 12.7%, 41.3%, and 46% in control group, respectively. No statistically significant difference between case and control groups has been observed (p=0.176).

Conclusion: In the present study, no significant correlation between rs11575934 A/G single nucleotide polymorphism of the IL12RB1 gene and susceptibility to chronic hepatitis B virus infection has been observed. According to the study, this polymorphism does not affect the susceptibility to chronic HBV infection.

Keywords: *Hepatitis B virus, Single nucleotide polymorphism, IL-12 receptor B1, Chronic hepatitis*

*Corresponding Author:
Address: Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email: sr.mohebbi@sbmu.ac.ir

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۸، شماره ۱۲ (شماره پیاپی ۱۰۵)، اسفند ۱۳۹۴، ۵۸-۵۱

عدم ارتباط میان پلی‌مورفیسم rs11575934 A/G در ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 و استعداد ابتلا به عفونت هپاتیت B مزمن

مجتبی صالحی[۱]، سید رضا محبی[۲*]، مهرداد روانشاد[۳]، مریم کارخانه[۴]، پدرام عظیم زاده[۵]، بهتا کشاورز پاک سرشت[۴]

۱- کارشناسی ارشد، گروه ویروس شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- استادیار، گروه ویروس شناسی پزشکی ، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی مولکولی بیماری های دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- دانشیار، گروه ویروس شناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۴- کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۵- دانشجوی دکتری ، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۴/۸/۱۳

چکیده

زمینه وهدف: ویروس هپاتیت B عضوی از خانواده هپادناویریده است که برای انسان و چندین گونه جانوری بیماری‌زا است. پاکسازی موفق و حذف عفونت از بدن یا مزمن شدن بیماری به سابقه ژنتیکی سیستم ایمنی میزبان بستگی دارد. اینترلوکین ۱۲ و گیرنده‌ی اینترلوکین ۱۲ ($IL12RB_1$) از عوامل کلیدی در حذف خود به خودی عفونت‌های ویروسی، خصوصا HBV می‌باشند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم rs11575934 A/G در ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 و استعداد ابتلا به عفونت هپاتیت B مزمن می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد – شاهدی، DNA ژنومیک نمونه‌های خون محیطی ۱۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۵۰ بیمار سالم استخراج شد. برای تعیین توالی ژنوتایپ مربوط به پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs11575934 A/G، از روش واکنش زنجیره ای پلی مراز پلی مورفیسم طول قطعه محدود استفاده شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتایپی GG، AG و AA در افراد بیمار به ترتیب ۶/۷ ، ۴۰/۷ و ۵۲/۷ درصد و در گروه سالم به ترتیب ۱۲/۷، ۴۱/۳ و ۴۶ درصد محاسبه شد. بر اساس تحلیل آماری اختلاف معنی‌داری در توزیع ژنوتایپ‌ها بین دو گروه مشاهده نشد(p=۰/۱۷۶).

نتیجه گیری: در این مطالعه بین پلی مورفیسم rs11575934 A/G در ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 و استعداد ابتلا به هپاتیت B مزمن ارتباط معنی‌داری به دست نیامد. بر اساس مطالعه حاضر، این پلی مورفیسم بر استعداد ابتلای افراد به هپاتیت B مزمن تاثیر گذار نمی‌باشد.

واژگان کلیدی: ویروس هپاتیت B، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، گیرنده B_1 اینترلوکین۱۲، هپاتیت مزمن

* **نویسنده مسئول:** ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی مولکولی بیماری‌های دستگاه گوارش

Email: sr.mohebbi@sbmu.ac.ir

مقدمه

ویروس هپاتیت B عضوی از خانواده هپادناویریده است که برای انسان و چندین گونه جانوری بیماری‌زا می باشد(۱). از آغاز هزاره سوم، هپاتیت B با عفونی کردن بیش از یک سوم جمعیت جهان به عنوان یک مشکل عمده سلامت عمومی مطرح است(۲). بین ۳۵۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر از مردم جهان از فاز مزمن بیماری رنج می‌برند(۳). براساس اعلام سازمان بهداشت جهانی، عفونت هپاتیت B بعد از سیگار دومین عامل اصلی سرطان‌زایی در انسان می‌باشد(۴). ویروس هپاتیت B، ۵۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از ویروس ایدز مسری می‌باشد و به عنوان شایع‌ترین بیماری عفونی منتقله از طریق خون در جهان شناخته شده است(۵). شیوع عفونت هپاتیت B در ایران بین ۲/۷ درصد تا ۷/۲ درصد متغیر بود، ولی بعد از برنامه ملی واکسیناسیون به کمتر از ۲ درصد کاهش یافت(۶). در بیماران حاد آلوده که موفق به پاک‌سازی عفونت هپاتیت B از بدنشان شده‌اند، سلول‌های T محدود به مولکول‌های سازگاری نسجی اصلی کلاس یک و دو، در برخورد با این ویروس شدیداً به صورت پلی کلونال عمل می کنند(۷). در رفع عفونت، هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی اهمیت دارند. شاخص مشترک در هر دو پاسخ ایمنی که منجر به کاهش و حتی حذف HBV در مرحله حاد می‌شود و نیز در پاسخ التهابی ضد ویروس نقش دارد، سایتوکاین‌ها می‌باشند(۸). سایتوکین‌ها خانواده بزرگی از مولکول‌ها هستند که شامل کموکاین، اینترلوکین، اینترفرون و اعضای خانواده TNF (عامل نکروز توموری) می‌باشند و نقش مهمی را در شروع و تنظیم پاسخ‌های ایمنی، فعالیت‌های بیولوژیکی بدن و خون‌سازی بر عهده دارند(۹). تعیین مقدار و مدت زمان تولید سایتوکین‌ها در پاسخ به یک محرک التهابی، عمدتا در سطح رونویسی ژن تنظیم می‌شود(۱۰). اینترلوکین ۱۲ از سایتوکین‌هایی است که نقش محوری در طول عفونت‌های ویروسی، باکتریایی، انگلی و قارچی برعهده دارد(۱۱). اینترلوکین ۱۲ یک سایتوکین پلئوتروپیک است که از طریق مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندرتیک، نوتروفیل و به میزان کمتر از طریق سلول‌های B تولید می‌شود(۱۲) و تولید اینترفرون گاما را در سلول‌های T، NK و B القا می کند(۱۳). اینترلوکین ۱۲ از دو زیر واحد P_{35} و P_{40} که به صورت پیوند دی سولفیدی به هم متصل شده‌اند، تشکیل شده است و به گیرنده اینترلوکین ۱۲ متصل می‌شود و باعث القای تولید سلول‌های $TH_1(CD_4^+)$ و $CTL(CD_8^+)$ می گردد(۱۴). گیرنده اینترلوکین ۱۲ در سلول‌های T، NK و سلول‌های دندرتیک بیان می‌شود و متشکل از دو زیر واحد گیرنده‌ی β_1 و β_2 است که به لحاظ ساختاری مرتبط با خانواده‌ی گیرنده‌های سایتوکین نوع I هستند(۱۵). بخش P_{40} و بخش P_{35} اینترلوکین ۱۲ برای انجام عملکردهای خود، به ترتیب به زیرواحد گیرنده β_1 و زیرواحد گیرنده β_2 متصل می‌شوند(۱۶). زیر واحد β_1 گیرنده اینترلوکین ۱۲، سطح بالایی از تغییرات نوکلئوتیدی را نشان می‌دهد که در ارتباط با استعداد ابتلا به شمار زیادی از بیماری‌ها است(۱۷). تنوع ژنتیکی زیادی در ژنوم انسان وجود دارد که از آن‌ها می‌توان به پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)، حذف یا افزایش چند باز(DIP) و توالی‌های کوتاه تکراری (STR) اشاره کرد که پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی رایج‌ترین و مهم‌ترین پلی مورفیسم ژنوم انسان هستند(۱۸) هدف از این مطالعه، بررسی اثر پلی مورفیسم rs11575934A/G در ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 در استعداد ابتلا به عفونت هپاتیت B مزمن می‌باشد که برروی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان آیت الله طالقانی تهران انجام گرفت.

مواد و روش ها

در این مطالعه مورد – شاهدی، نمونه‌گیری از ۱۵۰ بیمار و ۱۵۰ فرد سالم مراجعه کننده به بیمارستان آیت الله طالقانی تهران انجام گرفت. افراد سالم کسانی بودند که از نظر آزمایش HBs Ag و Anti HBc Ab منفی بوده و فاقد هر گونه سابقه و علائم مربوط به بیماری‌های کبدی بودند و افراد بیمار مورد مطالعه کسانی بودند که مبتلا به هپاتیت B مزمن بوده و بیماری ایشان از نظر HBs Ag و Anti HBc Ab از طریق روش الایزا (Diapro

Diagnostics ، ایتالیا) مورد تأیید قرار گرفته بود. از تمام افراد وارد شده به طرح، رضایت نامه اخلاقی مربوط به مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش وکبد دانشگاه شهید بهشتی گرفته شد.

از افراد بیمار و کنترل، ۴ میلی‌لیتر خون کامل محیطی گرفته شد و جهت ممانعت از لخته شدن، ماده ضد انعقاد EDTA به لوله‌های حاوی خون اضافه شد و برای تلخیص DNA ژنومیک از روش نمک زدن استفاده شد(۱۹). DNA ژنومیک در بافر Tris – EDTA و دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام فرآیند ژنوتایپینگ ذخیره شد. جهت تعیین ژنوتیپ افراد از روش واکنش زنجیره ای پلی مراز قطعه طولی محدود (PCR-RFLP) استفاده شد و نرم افزار Gene Runner جهت طراحی پرایمر به کار گرفته شد و از روش بلاست سایت مرکز ملی اطلاعات زیست فناوری (http://www.ncbi.nlm.nih.gov) برای تایید پرایمر طراحی شده استفاده شد. توالی‌های پرایمرها در جدول ۱ درج شده است.

جدول ۱. مشخصات پرایمرها و آنزیم با اثر محدود

پلی مورفیسم	توالی پرایمر	آنزیم محدود کننده	فنوتیپ آللی
11575934 A/G	F:5-GATGGTTAAGTGACTGGTGC-3 R:5-CCTGTTCCTGTACTCAGAGTG-3	Pvu II شرکت فرمنتاز	G: 218 bp A: 132 bp + 86 bp

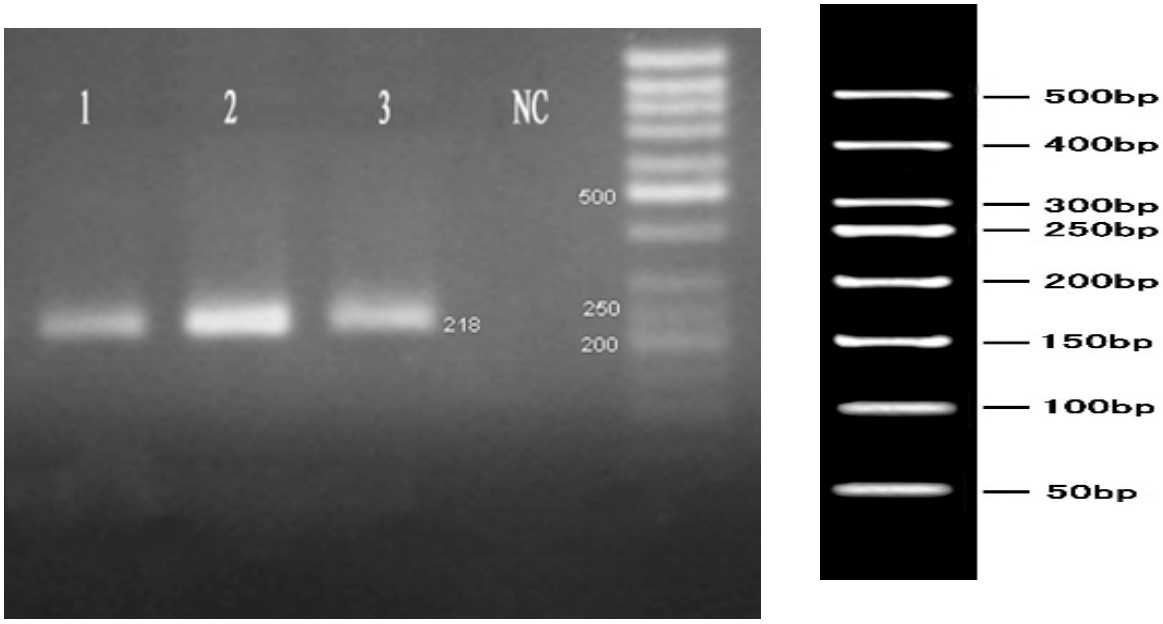
۱ میکرولیتر از DNA ژنومیک را به مخلوط واکنش که حاوی ۲/۵ میکرولیتر بافر DNA پلی مراز Taq، ۰/۵ میکرولیتر کلرید منیزیم ($Mgcl_2$)، ۰/۳ میکرولیتر آنزیم DNA پلی مراز Taq، ۰/۵ میکرولیتر dNTP و ۰/۵ میکرولیتر از هر پرایمر می‌باشد، اضافه گردید و حجم نهایی مواد مخلوط شده درون میکروتیوپ با آب مقطر به حجم ۲۵ میکرولیتر رسانده شد و چرخه‌های واکنش PCR درون دستگاه ترموسایکلر اتوماتیک (اپندورف آلمان) انجام گرفت(مواد مورد استفاده در PCR به شرکت یکتاتجهیز آزما مربوط بودند). برنامه PCR بدین شرح به دستگاه داده شد: ابتدا جهت جداسازی دو رشته DNA از هم، دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد انجام گرفت. در مرحله بعدی نمونه‌ها در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۴۵ ثانیه قرار گرفتند و سپس اتصال پرایمرها تحت دمای ۶۷ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۳۵ ثانیه صورت گرفت. در مرحله آخر، برای ساخته شدن رشته مکمل و طویل شدن رشته DNA دمای دستگاه برای مدت ۴۵ ثانیه به ۷۲ درجه سانتی‌گراد رسانده شد. مراحل ۲ تا ۴ برای ۳۸ چرخه تکرار شد. بعد از اتمام آن مراحل، مرحله طویل شدن نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و برای مدت ۱۰دقیقه انجام شد. جهت آشکارسازی محصول PCR به روش الکتروفورز، از ژل آگارز (PeQ Lab، آلمان) ۱ درصد که با بافر 1X TBE تهیه شده بود و از رنگ آمیزی گرین ویوور در مقابل نور فرابنفش استفاده گردید. سپس محصول PCR با آنزیم محدودالاثر (Pvu II) مربوط به شرکت فرمنتاز که جایگاه SNP مورد نظر ما را برش می‌دهد، به شرح زیر وارد واکنش شد: ۱۰ میکرولیتر محصول PCR به مخلوطی که حاوی ۲ میکرولیتر بافر (Buffer Green) و ۰/۳ میکرولیتر آنزیم محدودالاثر (Pvu II) بود، اضافه گردید و با آب مقطر به حجم نهایی ۳۰ میکرولیتر رسانده شد و به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد و جهت به دست آوردن آنزیم مناسب از برنامه NEBcutter(New England Biolabs) استفاده شد.

محصول هضم آنزیمی نیز با الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۳ درصد تهیه شد و با بافر 1X TBE آشکارسازی گشت. جهت اثبات صحت نتایج حاصل از روش PCR - RFLP، ۱۰ درصد نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب و از طریق روش تعیین توالی مستقیم توالی یابی شدند.

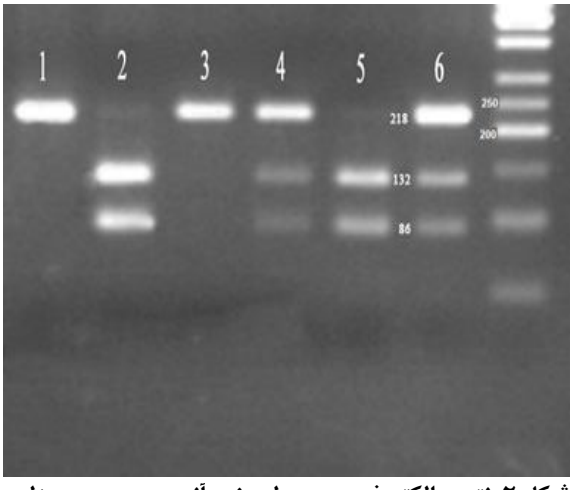
تحلیل آماری داده‌ها به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد و مقدار کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. تست‌های آماری تی تست و کای مربع جهت بررسی نمونه‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

طول قطعه حاصل از PCR برابر با ۲۱۸ جفت باز می‌باشد و بعد از مجاورت با آنزیم مورد نظر، برش محصول PCR به سه صورت دیده می‌شد که اگر برش از محل ۲۱۸ باشد به صورت هموزیگوت (GG) و اگر برش از محل‌های ۲۱۸، ۱۳۲ و ۸۶ باشد به صورت هتروزیگوت (AG) و چنان چه درمحل‌های ۱۳۲ و ۸۶ باشد به صورت هموزیگوت (AA) مطرح است که در شکل‌های ۱ و ۲ نشان داده شده‌اند.



شکل ۱. نتیجه الکتروفورز محصول PCR با اندازه ۲۱۸ bp (چاهک ۱ تا ۳). چاهک ۴ نمونه کنترل منفی NC(تمام مواد PCR بدون DNA الگو) و چاهک ۵ مربوط به Ladder 50bp (شرکت فرمنتاس) می‌باشد.



شکل ۲. نتیجه الکتروفورز محصول هضم آنزیمی بر روی ژل آگارز ۳ درصد. قطعات حاصل از برش آنزیمی RFLP. همان طور که در شکل دیده می شود چاهک های شماره ۱ و۳ هموزیگوت (GG)، چاهک های شماره ۴ و ۶ هتروزیگوت (AG) و چاهک شماره ۲ و ۵ هموزیگوت (AA) می باشند. چاهک ۷ حاوی Ladder 50bp است.

تمام افراد شرکت کننده در طرح، اعم از سالم و بیمار از نظر سن و جنس با هم مطابقت داشتند و از مجموع ۳۰۰ فرد مورد مطالعه ۱۰۶ نفر مرد(۵۳ بیمار و ۵۳ سالم) و ۱۹۴ نفر زن (۹۷ بیمار و ۹۷ سالم) بودند که ارتباط سنی یکسان نیز در هردو گروه رعایت شده بود (p=۰/۳) و میانگین سنی و انحراف معیار ۱۲/۷۵±۳۸/۳۸ بود. درصد فراوانی زن و مرد نیز به ترتیب ۶۴/۷ و ۳۵/۳ درصد به دست آمد. جدول ۲ توزیع فراوانی ژنوتایپ‌ها را نشان می‌دهد. بر

اساس نتایج حاصل از مطالعه بین افراد مبتلا به هپاتیت B مزمن و افراد سالم از نظر ژنوتایپ $IL12RB_1$ تفاوت معنی داری به دست نیامد و فراوانی ژنوتایپ‌های GG، AG و AA به ترتیب در افراد بیمار ۶/۷ ، ۴۰/۷ ، ۵۲/۷ درصد و در افراد سالم ۱۲/۷، ۴۱/۳، ۴۶ درصد محاسبه شد(p=۰/۱۷۶)

جدول ۲. توزیع فراوانی ژنوتایپ‌های به دست آمده

ژنوتیپ	تعداد بیمار(درصد)	تعدادشاهد (درصد)	OR(CI = 0/95)	p
GG	(۶/۷)۱۰	(۱۲/۷)۱۹	گروه مرجع	
AG	(۴۰/۷)۶۱	(۴۱/۳)۶۲	۱/۸۶(۰/۸۰-۴/۳)	۰/۱۴۶
AA	(۵۲/۷)۷۹	(۴۶)۶۹	۲/۱۷(۰/۹۴-۴/۹)	۰/۰۶۷

بحث

سیستم ایمنی ذاتی، خط اول دفاع در برابر عوامل بیماری‌زا است که برای شروع ایمنی اکتسابی نیز ضروری می‌باشد. پاسخ‌های ایمنی ذاتی با گیرنده‌های شناساگر الگو که ساختارهای حفاظت شده‌ی پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کنند، آغاز می‌شود(۲۰). عفونت‌های ویروسی باعث فعال شدن مجموعه‌ای از وقایع می‌شوند که منجر به القای رونویسی از اینترفرون‌های تیپ یک و یا سایتوکین‌های التهابی می‌گردند(۲۱). اینترلوکین۱۲ یک سایتوکین التهابی است که یک نقش حیاتی در افزایش واکنش‌های ایمنی Th_1 و پاسخ ایمنی سلولی برعهده دارد و بسیاری از عملکردهای بیولوژیکی مثل تحریک تکثیر سلول‌های T فعال، سلول‌های NK، افزایش فعالیت کشندگی سلول‌های T و NK و نیز القای تولید اینترفرون گاما توسط آن‌ها انجام می‌گیرد(۲۲). ژنتیک میزبان و ویروس به همراه عوامل محیطی نقش تعیین کننده‌ای را در پاک‌سازی ویروس از بدن یا مزمن شدن آن بر عهده دارند(۲۳، ۲۴). با وجود این، مطالعات ناقوسی و همکاران در بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم زیر واحد P_{40} اینترلوکین ۱۲ با استعداد ابتلا به عفونت مزمن هپاتیت B، ارتباط معنی‌داری را بین گروه سالم و بیمار نشان نداد(۲۵). در مطالعات عظیم زاده و همکاران در بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ناحیه‌ی غیرکد کننده زیر واحد P_{40} پروتئین اینترلوکین ۱۲ با استعداد ابتلا به بیماری هپاتیت C، ارتباط معنی‌داری بین گروه سالم و بیمار مشاهده نشد(۲۶). پلی مورفیسم در ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 توانایی اینترلوکین ۱۲ را در افزایش تکثیر لنفوسیت و هم‌چنین فعالیت لیزکنندگی سلول‌های NK و نیز فعالیت مسیرهای وابسته به $STAT_4$ را تحت تاثیر قرار می‌دهد(۲۷). پلی‌مورفیسم‌های موجود در ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 با تعدادی از بیماری‌ها در ارتباط بوده است. در مطالعاتی که توسط شهنازکی و همکاران در کشور آمریکا بر روی اثر پلی مورفیسم rs11575934 ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 در استعداد ابتلا به سرطان دهانه رحم انجام گرفت، نشان داده شد که پلی مورفیسم نامترادف جزئی آلل در این ژن (گلوتامین به آرژنین) به عنوان یک عامل افزایش یافتگی در ابتلا به این سرطان مطرح می‌باشد(۲۸). در مطالعات ژیاتروکوس و همکاران در کشور یونان، پلی مورفیسم ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 یک عامل اصلی در استعداد ابتلا به بیماری پوستی هیدرآدنیت چرکی شناخته شد(۲۹). مطالعات سورتیکا و همکاران در کشور برزیل، ارتباط بین پلی مورفیسم در ژن گیرنده اینترلوکین ۱۲ B_1 و حساسیت افراد در ابتلا به مالاریا را نشان داد(۳۰). با توجه به این که پلی مورفیسم‌ها در جمعیت‌های مختلف انسانی به خاطر ذخایر ژنتیکی منحصر به فرد هر جامعه نتایج متفاوتی را به بار می‌آورند، لازم است که در هر منطقه جغرافیایی یک مطالعه انجام گیرد و چون این گونه مطالعات در کشور ما بر روی بیماری HBV انجام نگرفته است، بنابراین اطلاعات حاصل از پژوهش حائز اهمیت است. پیشنهاد می‌شود برای حصول نتایج وسیع‌تر و فراگیر، مطالعه با تعداد بیشتری نمونه و در دیگر پلی مورفیسم‌های مرتبط با اینترلوکین ۱۲ و گیرنده آن انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج این مطالعه، با وجود این که ژنوتایپ AA در گروه بیمار افزایش نسبی را نشان داد، ولی اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه بیمار و سالم به دست

نیامد و توزیع ژنوتایپی در بین افراد بیمار و سالم تقریبا یکسان و محل پلی‌مورفیسم مورد مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبود. از این رو به نظر می‌رسد این پلی مورفیسم نمی تواند فاکتور موثری در استعداد ابتلا به هپاتیت B مزمن باشد و ارتباطی میان پلی‌مورفیسم مورد مطالعه و حساسیت افراد در ابتلا به هپاتیت B مزمن وجود ندارد. بنابر این احتمالا پلی مورفیسم‌های دیگر این ژن یا ژن‌های مرتبط در مسیر IL12 در استعداد ابتلا به عفونت مزمن موثر می‌باشند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر با حمایت پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام پذیرفت. بدین وسیله نویسندگان از پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد بیمارستان آیت الله طالقانی به ویژه خانم فرحناز جباریان و آقایان یاسین حاتمی و مهدی طلوعی مقدم به خاطر همکاری بردبارانه شان صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

1. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. Journal of hepatology. 2006; 44:S71-S6.
2. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. Journal of clinical virology. 2005; 34:S1-S3.
3. Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2004; 39(3):804-10.
4. Abdi F, Novin MG, Afrakhteh M, Khorvash F. Hepatitis B and pregnancy: An update review article. World J Obstet Gynecol. 2015;4(1):1-8.
5. Mitchell T, Armstrong GL, Hu DJ, Wasley A, Painter JA. The increasing burden of imported chronic hepatitis B—United States, 1974–2008. PLoS One. 2011; 6(12):e27717-8.
6. Alavian SM, Fallahian F, Lankarani KB. The changing epidemiology of viral hepatitis B in Iran. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2007; 16(4):403-4.
7. Bi Z, Quandt P, Komatsu T, Barna M, Reiss CS. IL-12 promotes enhanced recovery from vesicular stomatitis virus infection of the central nervous system. The Journal of Immunology. 1995; 155(12):5684-9.
8. Thimme R, Bukh J, Spangenberg HC, Wieland S, Pemberton J, Steiger C, et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002; 99(24):15661-8.
9. Grünhage F, Nattermann J. Viral hepatitis: human genes that limit infection. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010;24(5):709-23.
10. Kimura T, Saito T, Yoshimura M, Yixuan S, Baba M, Ji G, et al. Association of Transforming Growth Factor–β1 Functional Polymorphisms with Natural Clearance of Hepatitis C Virus. Journal of Infectious Diseases. 2006; 193(10):1371-4.
11. Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-12 inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice. Journal of virology. 1997; 71(4):3236-43.
12. Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: One cytokine in control of autoimmunity. European journal of immunology. 2012; 42(9):2263-73.
13. Lawless VA, Zhang S, Ozes ON, Bruns HA, Hoey T, Grusby MJ, et al. Stat4 regulates multiple components of IFN-γ-inducing signaling pathways. The Journal of Immunology. 2000; 165(12):6803-8.
14. Croxford AL, Kulig P, Becher B. IL-12-and IL-23 in health and disease. Cytokine & growth factor reviews. 2014; 25(4):415-21.
15. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, Stern AS, Adorini L, Gubler U, et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. Annual review of immunology. 1998; 16(1): 495-521.
16. Presky DH, Yang H, Minetti LJ, Chua AO, Nabavi N, Wu C-Y, et al. A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two β-type cytokine receptor subunits. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996; 93(24):14002-7.

17. Robinson RT. IL12Rβ1: The cytokine receptor that we used to know. Cytokine. 2015; 71(2):348-59.
18. Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. The American journal of gastroenterology. 2002; 97(8):2086-92.
19. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic acids research. 1988; 16(3):1215-6.
20. Nie Y, Wang Y-Y. Innate immune responses to DNA viruses. Protein & cell. 2013; 4(1):1-7.
21. Gariano GR, Dell'Oste V, Bronzini M, Gatti D, Luganini A, De Andrea M, et al. The intracellular DNA sensor IFI16 gene acts as restriction factor for human cytomegalovirus replication. PLoS Pathog. 2012;8(1):e1002498-9.
22. Akahoshi M, Nakashima H, Miyake K, Inoue Y, Shimizu S, Tanaka Y, et al. Influence of interleukin-12 receptor β1 polymorphisms on tuberculosis. Human genetics. 2003; 112(3): 237-43.
23. Cao G-W. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. World journal of gastroenterology: WJG. 2009; 15(46):5761-2.
24. Romani S, Azimzadeh P, Mohebbi SR, Kazemian S, Almasi S, Naghoosi H, et al. Investigation of transforming growth factor-β1 gene polymorphisms among Iranian patients with chronic hepatitis C. Hepatitis monthly. 2011; 11(11):901-2.
25. Naghoosi H, Mohebbi SR, Tahaei S, Azimzadeh P, Romani S, Sanati A, et al. Lack of Association of Interleukin 12 p40 Subunit Polymorphism (IL-12B+ 1188) and Risk of Chronic Hepatitis B Infection in Iranian Patients. Medical Research Journal of Zahedan university. 2012; 14(3):34-8.
26. Azimzadeh P, Mohebbi SR, Romani S, Naghoosi H, Vahedi M, Kazemian S, et al. Effect of interleukin-12 p40 subunit gene 3'-untranslated region polymorphism in chronic HCV infection. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2011; 16(1):10-9.
27. Dienel GA, Gibson GE, Lajtha A. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Brain Energetics, Integration of Molecular and Cellular Processes: Springer; 2007.
28. Hussain SK, Madeleine MM, Johnson LG, Du Q, Galloway DA, Daling JR, et al. Nucleotide variation in IL-10 and IL-12 and their receptors and cervical and vulvar cancer risk: A hybrid case–parent triad and case–control study. International Journal of Cancer. 2013; 133(1):201-13.
29. Giatrakos S, Huse K, Kanni T, Tzanetakou V, Kramer M, Grech I, et al. Haplotypes of IL-12Rβ1 impact on the clinical phenotype of hidradenitis suppurativa. Cytokine. 2013; 62(2):297-301.
30. Sortica VA, Cunha MG, Ohnishi M, Souza JM, Ribeiro-Dos-Santos A, Santos N, et al. IL1B, IL4R, IL12RB1 and TNF gene polymorphisms are associated with Plasmodium vivax malaria in Brazil. Malar J. 2012; 11:409-10.