Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 19(114): 59-66

Association of GADD45A Gene Polymorphism with Systemic Lupus Erythematosus Disease among Patients in South of Iran

Shekoofeh Rahimi[1], Mahboobeh Nasiri[2*], Saeideh Arian Nia[3], Reza Farrokh Seresht[4]

1.MSc in Genetics, Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran
2.Assistant Professor, Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran
3.MD in Rheumatology, Department of Rheumatology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4.MD in Rheumatology, Department of Rheumatology, Hormozgan University of Medical Sciences, Hormozgan, Iran

Received: 12 Jul 2016, Accepted: 21 Aug 2016

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with broad clinical manifestations, but unclear etiology. Extensive tissue damage occurs due to the production of auto-antibody against nuclear and cytoplasmic antigens. Regarding the involvement of GADD45A gene in cell cycle control, T-cell proliferation suppression, and genome epigenetic regulation, this case-control study was done for the first time to evaluate the association of rs581000 polymorphism in 5' near gene with the risk of SLE among patients in south of Iran.

Materials and Methods: This study was performed on 102 patients with SLE in comparison with 118 healthy controls. Genotyping of the GADD45A rs581000 polymorphism was performed using T-ARMS PCR.

Results: The T allele was significantly more frequent in the controls (0.13) than in the patients (0.01) with SLE ($p<0.001$). The frequency of genotypes carrying at least one C allele (CC+CG) was higher in control group (14.4%) compared to patient group (1%), and this allele showed protective effect against the risk of SLE ($p<0.001$, CI: 0.009-0.5, OR=0.06)

Conclusion: It seems that GADD45A rs581000 polymorphism involved in the SLE pathogenesis.

Keywords: GADD45A, Iran, Polymorphism, Systemic lupus erythematosus

*Corresponding Author:
Address: Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran
Email: nasiri@iaua.ac.ir

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۹، شماره ۹ (شماره پیاپی ۱۱۴)، آذر ۱۳۹۵، ۶۶-۵۹

ارتباط پلی‌مورفیسم ژن GADD45A با بیماری لوپوس سیستمیک اریتماتوزیس در بیماران جنوب ایران

شکوفه رحیمی[۱]، محبوبه نصیری*[۲]، سعیده آریان‌نیا[۳]، رضا فرخ سرشت[۴]

۱. کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

۳. فوق تخصص روماتولوژی، گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. فوق تخصص روماتولوژی، گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، هرمزگان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۴/۲۲ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۵/۳۱

چکیده

زمینه و هدف: لوپوس سیستمیک اریتماتوزیس(SLE) یک بیماری خود ایمن با تظاهرات بالینی وسیع و اتیولوژی نامشخص است. تخریب بافتی در بیماران ناشی از تولید اتوآنتی‌بادی برعلیه آنتی ژن‌های هسته و سیتوپلاسم، در سطح وسیع رخ می‌دهد. با توجه به نقش ژن GADD45A در کنترل چرخه سلولی، سرکوب تکثیر سلول‌های T و تنظیم اپی‌ژنتیکی ژنوم، این مطالعه مورد- شاهدی برای اولین بار به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs581000 در منطقه ´۵ نزدیک ژن و ریسک بروز SLE در بیماران جنوب ایران پرداخته است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر بر روی ۱۰۲ فرد مبتلا به SLE در مقایسه با ۱۱۸ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد. ژنوتیپ‌های ژن GADD45A در موقعیت پلی مورفیسم rs581000 با روش T-ARMS PCR تعیین گردید.

یافته‌ها: آلل C در گروه کنترل(۰/۱۳) نسبت به گروه بیمار(۰/۰۱) به طور معنی‌داری شایع‌تر بود (p<۰/۰۰۱). فراوانی ژنوتیپ‌های حامل حداقل یک آلل C (CC+CG) در گروه کنترل (۱۴/۴ درصد) در مقایسه با گروه بیمار (۱ درصد) بسیار بالاتر بود و این آلل یک اثر حفاظتی را در برابر ریسک بروز SLE (p<۰/۰۰۱)، فاصله اطمینان=۰/۵ – ۰/۰۰۹ ، نسبت شانس=۰/۰۶) نشان داد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم rs581000 ژن GADD45A در پاتوژنز بیماری SLE نقش دارد.

واژگان کلیدی: ایران، پلی‌مورفیسم، لوپوس سیستمیک اریتماتوزیس، GADD45A

***نویسنده مسئول:** ایران، ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، گروه زیست‌شناسی

Email: nasiri@iaua.ac.ir

مقدمه

بیماری لوپوس سیستمیک اریتماتوزیس یک اختلال خود ایمنی چند سیستمی با طیف وسیعی از تظاهرات بالینی می‌باشد که تقریباً تمام بافت‌ها و اندام‌های بدن از جمله مفاصل، پوست و غشای موکوزی، سلول‌های خونی، مغز و کلیه‌ها را درگیر می‌نماید(۱، ۲). بیش‌ترین شیوع بیماری در سنین ۴۰-۲۰ سالگی است و نسبت ابتلای زنان به مردان ۹ به ۱ می‌باشد(۳). تجمع خانوادگی و ضریب انطباق بالاتر در دو قلوهای تک تخمکی در مقایسه با دو قلوهای دو تخمکی، ماهیت چند عاملی بیماری لوپوس را منعکس می‌کنند(۴، ۵). نقش نور خورشید و جنس مؤنث به عنوان دو عامل غیر ژنتیکی در بروز بیماری در مطالعات زیادی مورد توجه قرار گرفته است، اما ژنتیک بیماری هنوز ناشناخته می‌باشد(۶، ۷). مشکل عمده در بیماری لوپوس تولید مقادیر بسیار زیاد اتوآنتی بادی برعلیه آنتی ژن‌های خودی در هسته و سیتوپلاسم است(۸). بر اساس مطالعات آنالیز پیوستگی کل ژنوم(GWAS)، تغییرات اپی ژنتیک ژنوم، به علاوه مجموعه‌ای از سلول‌ها و مولکول‌ها که در آپوپتوز، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند، محتمل‌ترین علل پاتولوژیک برای SLE می‌باشند(۹، ۱۰).

ژن GADD45A (Growth arrest and DNA damage- inducible gene GADD45 alpha; NC_000001.11) که با نام DDIT1 (DNA damage- inducible transcript) نیز مشخص می‌شود، دارای بیان بالا در قلب، ماهیچه اسکلتی و کلیه‌ها می‌باشد و عضوی از خانواده ژن GADD45 است که در موقعیت سیتوژنتیکی 1p31.1 قرار گرفته است(۱۱). این ژن در تمام گونه‌ها به شدت محافظت شده است و تولید یک محصول پروتئینی با ۱۶۵ اسیدآمینه می‌کند(۱۲). پروتئین‌های این خانواده ژنی عمدتاً در هسته سلول قرار دارند و در تحریک مسیر ترمیم DNA، مهار ورود سلول‌ها به فاز S در نهایت آپوپتوز نقش دارند(۱۳). به طور اختصاصی، GADD45A در پایداری ژنومی، ترمیم DNA، مهار رشد سلول و دمتیلاسیون DNA فعالیت دارد(۱۴). از آنجایی که تغییر الگوی بیان این ژن در بیماران مبتلا به SLE در مطالعات GWAS تأیید شده است(۱۵)، در این مطالعه برای اولین بار به بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs581000 (c.-907 C>G) ژن GADD45A در موقعیت ۵' نزدیک ژن در بیماران SLE در جنوب ایران پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

در مطالعه مورد- شاهدی گذشته‌نگر (retrospective case-control) حاضر، ۲۲۰ نمونه شامل؛ ۱۰۲ فرد مبتلا به لوپوس سیستمیک اریتماتوزیس (SLE) با دامنه سنی ۵۰-۱۳ سال و میانگین سنی ۸/۵۶ ± ۳۲/۳۶ و ۱۱۸ فرد سالم با میانگین سنی ۹/۴۶ ± ۳۲/۵۵ که از نظر سن، جنس و قومیت همسان‌سازی شده بودند، شرکت داده شدند. تشخیص بیماری براساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا(ACR) و توسط متخصصین روماتولوژی در بیمارستان خاتم الانبیاء بندرعباس انجام گرفت. پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه شرکت آگاهانه در تحقیق زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی ارسنجان، ۵ سی‌سی نمونه خون محیطی از کلیه افراد گرفته شد و نمونه‌های ریخته شده در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA تا شروع مراحل کار آزمایشگاهی در فریزر ۲۰- درجه نگه‌داری شدند. به منظور تکمیل پرسش‌نامه حضوری تمام افراد به طور حضوری مصاحبه شدند و اطلاعاتی مانند سن، جنس، قومیت، سابقه خانوادگی برای لوپوس و سایر بیماری‌های خود ایمن، نوع شغل ثبت گردید. جهت بررسی تأثیر نور خورشید بر روی ریسک بروز بیماری، افراد بر اساس نوع شغل به دو گروه تقسیم شدند؛ افراد دارای مشاغل در معرض نور خورشید (کشاورزان، مأموران پلیس، رانندگان، ...) و افراد دارای مشاغل با برخورد کم (معلمین، زنان خانه دار و ...).

بررسی ژنوتیپ

در این مطالعه DNA ژنومی با روش استاندارد نمک اشباع استخراج گردید(۱۶). تعیین ژنوتیپ نمونه‌ها برای جایگاه مارکر پلی‌مورفیسم rs581000 ژن GADD45A

با روش Tetra-primer amplification refractory mutation system (T-ARMS PCR) انجام شد. در این روش در هر واکنش PCR به طور هم زمان از چهار پرایمر استفاده می‌شود که شامل دو پرایمر خارجی غیر اختصاصی آلل هستند و تولید محصول PCR کنترل داخلی می‌کنند و یک جفت پرایمر اختصاصی آلل که هر کدام توانایی تکثیر محصول در حضور تنها یک نوع آلل را در جایگاه پلی‌مورفیسم دارند. توالی پرایمرهای طراحی شده برای تکثیر آلل‌های این جایگاه در جدول ۱ آورده شده است. واکنش نهایی T-ARMS PCR در حجم نهایی ۱۳ میکرولیتر، شامل ۱ میکرولیتر DNA ژنومی، ۲/۷۵ میکرولیتر آب مقطراستریل، ۰/۵ میکرولیتر از جفت پرایمرهای خارجی(OF, OR)، ۱ میکرولیتر از جفت پرایمرهای داخلی(IF, IR) و ۶/۲۵ میکرولیتر Master mix (شرکت یکتا تجهیز آزما، ایران) انجام شد. شرایط دمایی دستگاه ترموسایکلر شامل واسرشت‌سازی اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۵ سیکل (واسرشترسازی در دمای ۹۴ درجه به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمر در دمای ۶۳ درجه به مدت ۴۵ ثانیه و تکثیر در دمای ۷۲ درجه به مدت ۳۰ ثانیه) بود که با یک سیکل تکثیر نهایی در دمای ۷۲ درجه به مدت ۱۰ دقیقه تکمیل گردید. خوانش ژنوتیپ‌ها بر اساس طول باندهای تکثیر شده روی ژل آگارز ۲ درصد و با استفاده از رنگ‌آمیزی با رنگ ایمن DNA safe stain انجام گرفت. به منظور تأیید نتایج تعیین ژنوتیپ با روش T-ARMS PCR از هر ژنوتیپ دو نمونه تعیین توالی گردید.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در تکنیک T-ARMS PCR

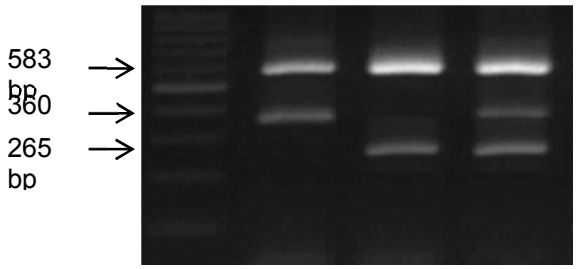
پرایمرها	توالی ´۵ به ´۳	محصولات (جفت باز)
پرایمرهای خارجی		
Outer forward (OF)	AGGCTCTCTGTGGAAGGTAACG	OF-OR: 583bp OF-IR: 360bp IF-OR; 265bp
Outer reverse (OR)	TCATGTCTTTTGTTTTAAGGGGTGG	
پرایمرهای اختصاصی		
Inner forward (IF; C allele)	AACGGGTTGGTTTTTCTTTTATC	
Inner reverse (IR; G allele)	GCTGCAAGGGTTGGAAGGTC	

آنالیز آماری

آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 19 انجام گرفت. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای طبقه‌بندی شده به صورت فراوانی(درصد) بیان شدند. برای مقایسه مقادیر ژنوتیپی مشاهده شده با مقادیر مورد انتظار به منظور بررسی تعادل هاردی-واینبرگ در جمعیت مورد مطالعه از آزمون مربع کای استفاده شد. فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی در هر دو گروه سالم و بیمار محاسبه شدند و سپس تأثیر هر یک از ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها روی ریسک بروز SLE با آزمون مربع کای و رگرسیون لجستیک با نسبت شانس(OR) و فاصله اطمینال ۹۵ درصد(CI) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقادیر p کم‌تر از ۰/۰۵ به لحاظ آماری معنی‌دار فرض شده است.

یافته‌ها

تصویر ژل الکتروفورز آگارز تعدادی از نمونه‌های بررسی شده در شکل ۱ نشان داده شده است. محصول PCR به طول ۵۸۳ جفت باز مربوط به پرایمرهای خارجی می‌باشد و محصولات ۲۶۵ و ۳۶۰ جفت بازی به ترتیب مربوط به آلل C و G می‌باشند (شکل ۱).



شکل ۱. محصول حاصل از تکثیر ژنوم افراد با ژنوتیپ های مختلف با روش T-ARMS PCR. از سمت راست به ترتیب ژنوتیپ هتروزیگوت CG شامل سه محصول ۲۶۵، ۳۶۰ و ۵۸۳ جفت باز، ژنوتیپ هموزیگوت CC (۲۶۵ و ۵۸۳) و ژنوتیپ هموزیگوت GG (۳۶۰ و ۵۸۳) مشاهده می شود. چاهک اول از سمت چپ مربوط به سایز مارکر ۱۰۰ جفت بازی می باشد.

مشخصات عمومی جمعیت مورد مطالعه در جدول ۲ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، نسبت جنسی زن: مرد، افزایش قابل توجهی را در فراوانی بروز بیماری به سمت جنس مؤنث نشان می‌دهد. تأثیر فاکتورهای خطر هم چون سابقه خانوادگی مثبت برای لوپوس در خویشاوندان درجه اول و تماس با نور خورشید در ریسک بروز بیماری SLE بررسی شد(جدول ۳). سابقه خانوادگی بیماری لوپوس به طور قابل توجهی در افراد گروه بیمار بیش‌تر از افراد گروه کنترل بود، به طوری که نشان داده شد وجود حداقل یک عضو مبتلا در خانواده خطر بروز لوپوس را حدود ۲/۳ برابر افزایش می‌دهد. تماس با نور خورشید ریسک بروز بیماری را تا حدود ۴/۸ برابر افزایش داد.

جدول ۲. خصوصیات عمومی جمعیت مورد مطالعه

خصوصیات	کنترل	بیمار
تعداد کل	۱۱۸	۱۰۲
میانگین سن ± انحراف معیار(سال)	۳۲/۵۵ ± ۹/۴۶	۳۲/۳۶ ± ۸/۵۶
دامنه سنی	۱۳–۵۹	۱۳–۵۹
نسبت جنسی زن:مرد	۱۱۳:۵	۹۸:۴

جدول ۳. نقش فاکتورهای سابقه خانوادگی و نور خورشید در ریسک ابتلا به SLE

ریسک فاکتور	کنترل (۱۱۸)		بیمار (۱۰۲)		
	n (%)	n (%)	P*	نسبت شانس	فاصله اطمینان
سابقه خانوادگی					
بلی	۲۱ (۱۸/۶)	۳۶ (۳۵/۳)	۰/۰۰۶*	۲/۳۸	۱/۲۸–۴/۴۱
خیر	۹۶ (۸۱/۴)	۶۶ (۶۴/۷)	–	۱	رفرنس
تماس با نور خورشید					
بلی	۱۴ (۱۱/۹)	۴۰ (۳۹/۲)	<۰/۰۰۱ *	۴/۸	۲/۴ –۹/۵
خیر	۱۰۴ (۸۸/۱)	۶۲ (۶۰/۸)	–	۱	رفرنس

مقدار p کم تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار است.

پلی‌مورفیسم rs581000 ژن GADD45A و SLE

فراوانی‌های ژنوتیپی مشاهده شده برای جایگاه پلی‌مورفیسم rs581000 نسبت به مقادیر مورد انتظار تعادل هاردی-واینبرگ اختلاف معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۵، ۱=درجه آزادی). توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم rs581000 ژن GADD45A در جدول ۴ نشان داده شده است. فراوانی آلل پلی مورف C در افراد مبتلا به لوپوس ۰/۱۳ و در افراد گروه کنترل ۰/۰۱ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود و اثر محافظتی روی میزان بروز بیماری نشان داد. تحت مدل ژنتیک غالب برای آلل C نیز مشخص شد ژنوتیپ‌های حامل حداقل یک آلل C ریسک بروز بیماری را کاهش می‌دهند (p<۰/۰۰۱ ، ۰/۵-۰/۰۰۹= فاصله اطمینال ، ۰/۰۶=سبت شانس). نتیجه تعیین توالی نمونه‌ها، نتایج حاصل از تعیین ژنوتیپ با روش T-ARMS PCR را تأیید نمود.

جدول ٤. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم rs581000 ژن GADD45A در دو گروه بیمار و کنترل

پلی مورفیسم	کنترل (۱۱۸)		بیمار (۱۰۲)			
	n (%)	n (%)	P	نسبت شانس[b]	فاصله اطمینان	
ژنوتیپ						
GG	۱۰۱ (۸۵/۶)	۱۰۱ (۹۹/۰)				
CG	۴ (۳/۴)	۰ (۰/۰)	۰/۰۰۱ [a]			
CC	۱۳ (۱۱/۰)	۱ (۱/۰)				
CC+CG	۱۷ (۱۴/۴)	۱ (۱/۰)	<۰/۰۰۱	۰/۰۶		(۰/۰۰۹ -۰/۵)
آلل						
G	۲۰۶ (۰/۸۷)	۲۰۲ (۰/۹۹)	-	۱		رفرنس
C	۳۰ (۰/۱۳)	۲ (۰/۰۱)	<۰/۰۰۱	۰/۰۷		۰/۰۲ -۰/۳۲

[a] آزمون مربع کای پیرسون؛
[b] رگرسیون لجستیک؛
مقدار p کم تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار است.

بحث

در مطالعه حاضر ارتباط پلی‌مورفیسم rs581000 در ناحیه ٔ۵ نزدیک ژن GADD45A با بیماری لوپوس سیستمیک اریتماتوزیس در گروهی از بیماران جنوب کشور مورد بررسی قرار گرفته است. بیماری لوپوس SLE یک بیماری خود ایمن است که در نتیجه افزایش تولید اتوآنتی‌بادی برعلیه آنتی‌ژن‌های خودی با واسطه نقص در هر دو رده سلولی B و T بروز می‌کند(۹). در این بیماران به دنبال کاهش فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک، خطر عفونت افزایش می‌یابد و هم‌چنین کاهش وقوع آپوپتوز در سلول‌های T خود واکنشی منجر به افزایش طول عمر این سلول‌ها و در نتیجه افزایش تولید اتوآنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های هسته و

سیتوپلاسم می‌شود(۱۷). ژن GADD45A به عنوان عضوی از خانواده ژنی GADD45 که نقش مهمی در ترمیم DNA و تنظیم چرخه سلولی دارد(۱۸)، یک تنظیم کننده رشد سلول‌های T نیز می‌باشد و فقدان آن منجر به ایجاد سندرم شبه لوپوس می‌شود(۱۹). مطالعات محدودی در زمینه تغییر الگوی بیان ژن GADD45A در بیماران مبتلا به SLE وجود دارد، از جمله مندل و همکاران در سال ۲۰۰۴ پروفایل بیان ژن سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی(PBMCs) بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس و لوپوس SLE را با روش‌های میکروواری، الایزا و PCR کمی مقایسه کردند، در این مطالعه کاهش بیان ژن GADD45A تنها در بیماران مبتلا به SLE با هر سه روش نشان داده شد(۱۵). با توجه به این که دمتیلاسیون برخی مناطق ژنومی در افزایش خود واکنشی و تولید اتوآنتی‌بادی نقش دارد، لی و همکارن(۲۰۱۰)، و چنو و همکاران(۲۰۱۵) با در نظر گرفتن نقش GADD45A در دمتیلاسیون ژنوم سطح بیان mRNA این ژن را در سلول‌های PBMCs و سلول‌های CD4+4T پس از پرتودهی با اشعه UVB اندازه‌گیری کردند. در هر دو مطالعه افزایش بیان ژن GADD45A و کاهش الگوی متیلاسیون مشاهده شد(۲۰، ۲۱). لی و همکاران با ترانسفکت کردن سلول با RNA غیرکد کننده کوچک تداخلی توانستند ژن GADD45A را مهار و واکنش‌های علیه خود را در بیماران کاهش دهند(۲۰).

پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی متعددی در ژن کد کننده GADD45A شناسایی شده‌اند که بر اساس مرور پژوهش‌های پیشین به نظر می‌رسد تاکنون مطالعه‌ای در زمینه ارتباط آن‌ها با ریسک بروز بیماری‌های خود ایمن انجام نشده است. در مطالعه حاضر بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs581000 در بیماران SLE نشان داد که حضور آلل C ریسک بروز بیماری را کاهش می‌دهد. مکانیسم دقیق تأثیر این پلی‌مورفیسم در اتیولوژی SLE نامشخص می‌باشد، اما یکی از مکانیسم‌های ممکن می‌تواند مبتنی بر این فرض باشد که در حضور آلل C، بیان ژن GADD45A کاهش می‌یابد که نتیجه آن کاهش حذف گروه‌های متیل و در نتیجه کاهش واکنش‌های علیه خود در سلول می‌باشد(۲۲). مطالعات بیش‌تر با اندازه نمونه بزرگ‌تر همراه با بررسی الگوی بیان دو واریانت آللی ژن لازم است تا نقش این پلی‌مورفیسم روی سطح بیان ژن و در نتیجه پاتوژنز بیماری بهتر مشخص گردد.

در نتیجه یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که پلی‌مورفیسم rs581000 ژن GADD45A با ریسک ابتلا به بیماری SLE در ارتباط است و اثر محافظتی روی ریسک بروز SLE دارد. بنابر این، می‌تواند به عنوان یک بیومارکر در تشخیص افراد مستعد SLE استفاده شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل نتایج بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد با عنوان "بررسی ارتباط مستقل پلی‌مورفیسم‌های rs581000 در ژن GADD45A و rs1151607146 در ژن TOPBP1 و خطر بروز سیستمیک لوپوس اریتماتوزیس" دانشگاه آزاد اسلامی ارسنجان می‌باشد. نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر خود را نسبت به خانم‌ها جعفری و نوروزی در سمت کارشناس آزمایشگاه ژنتیک مولکولی ابراز می‌دارند.

منابع

1. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nature Rev Nephrol 2015; 11: 329-341.
2. Stockl A. Complex syndromes, ambivalent diagnosis, and existential uncertainty: The case of systemic lupus erythematosus (SLE). Soc Sci Med 2007; 65: 1549-59.
3. Cooper G, Parks C, Treadwell E, St Clair E, Gilkeson G, Cohen PL, et al. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. Lupus 2002; 11: 161-7.
4. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. JAMA Intern Med 2015; 175: 1518-26.

5. Wanstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. Nature immunol 2001; 2: 802-9.
6. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. Rheumatology (Oxford, England) 2010; 49(11): 2172–2180.
7. Ding Y, He J, Guo JP, Dai YJ, Li C, Feng M, et al. Gender differences are associated with the clinical features of systemic lupus erythematosus. Chin Med J (Engl) 2012; 125(14): 2477-81.
8. Manson JJ, and Rahman A. Systemic lupus erythematosus. Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 6.
9. Scofield RH, Oates JC. The place of William Osler in the description of systemic lupus erythematosus. Am J Med Sci 2009; 338: 409.
10. Mi X, Zeng F. Hypomethylation of interleukin-4 and-6 promoters in T cells from systemic lupus erythematosus patients. Acta Pharmacol Sin 2008; 29: 105-12.
11. Papathanasiou MA, Kerr N, Robbins J, McBride O, Alamo I, Barrett SF, et al. Induction by ionizing radiation of the gadd45 gene in cultured human cells: lack of mediation by protein kinase C. Mol cell biol 1991; 11(2): 1009-16.
12. Siafakas RA, Richardson DR. Growth arrest and DNA damage 45 alpha (GADD45A). Int Biochem Cell Biol 2009; 41(5): 986-989.
13. Smith ML, Chen IT, Zhan Q, Bae I, Chen CY, Gilmer TM, et al. Interaction of the p53-regulated protein Gadd45 with proliferating cell nuclear antigen. Science 1994; 266: 1376-80.
14. Kearsey JM, Coates PJ, Prescott AR, Warbrick E, Hall PA. Gadd45 is a nuclear cell cycle regulated protein which interacts with p21Cip1. Oncogene 1995; 11: 1675-83.
15. Mandel M, Gurevich M, Pauzner R, Kaminski N, Achiron A. Autoimmunity gene expression portrait: specific signature that intersects or differentiates between multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Clin Experiment Immunol 2004; 138: 164-70.
16. Longmire JL, Albright KL, Lewis AK, Meincke LJ, Hildebrand CE. A rapid and simple method for the isolation of high molecular weight cellular and chromosome-specific DNA in solution without the use of organic solvents. Nucleic Acids Res 1987; 15(2): 859–859.
17. Crispín JC, Liossis S-NC, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. Trends Mol Med 2010; 16: 47-57.
18. Tran H, Brunet A, Grenier JM, Datta SR, Fornace AJ, DiStefano PS, et al. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. Science 2002; 296: 530-4.
19. Salvador JM, Hollander MC, Nguyen AT, Kopp JB, Barisoni L, Moore JK, et al. Mice lacking the p53-effector gene Gadd45a develop a lupus-like syndrome. Immunity 2002; 16: 499-508.
20. Li Y, Zhao M, Yin H, Gao F, Wu X, Luo Y, et al. Overexpression of the Growth Arrest and DNA Damage–Induced 45α Gene Contributes to Autoimmunity by Promoting DNA Demethylation in Lupus T Cells. Arthritis Rheum 2010; 62(5): 1438-1447.
21. Chen H, Fan J, Shou Q, Zhang L, Ma H, Fan Y. Hypermethylation of glucocorticoid receptor gene promoter results in glucocorticoid receptor gene low expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2015; 35(8): 1335-42.
22. Barreto G, Schäfer A, Marhold J, Stach D, Swaminathan SK, Handa V, et al. Gadd45a promotes epigenetic gene activation by repair-mediated DNA demethylation. Nature 2007; 445: 671-5.