مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۹، شماره ۱۰، دی ۱۳۹۳(شماره پی در پی۹۳)

ارتباط پلی مورفیسم 49AG+ ژن *CTLA-4* با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک

مهدیه شجاع[۱]، مهرداد آقایی[۲*]، پاتریشیا خشایار[۳]، مهسا آملی[۴]، مصطفی قربانی[۵]، زهرا محمدی[۱]

[۱]معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران، [۲]مرکز تحقیقات بافت همبند، استخوان و مفاصل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایرن، [۳]مرکز تحقیقات استئوپورز، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، [۴]پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، [۵]گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی البرز ، کرج، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۲/۱۲/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۱۵

چکیده:

زمینه و هدف: آنتی‌ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتوتوکسیک نقش مهمی‌در بازدارندگی فعالیت سلول‌های T و در نتیجه جلوگیری از اختلالات خود ایمنی نظیر بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک بر عهده دارد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی رابطه پلی مورفیسم AG ۴۹ در اگزون شماره ۱ با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک بود.

روش بررسی: در این مطالعه مورد- شاهد ۱۸۰ بیمار و ۳۰۴ فرد سالم که از لحاظ سن و قومیت با افراد بیمار همسان بودند، وارد مطالعه شدند. DNA از خون محیطی استخراج گردید. جهت تعیین فراوانی اللها و ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم ۴۹AG ژن CTLA-4، از تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و هضم آنزیمی‌استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری کای دو و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ژنوتیپ AA در۶۷/۲ درصد از بیماران مشاهده شد که به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل(۴۱/۱درصد) داشت(p=۰/۰۰۰۱). در حالی که ژنوتیپAG با فراوانی ۴۹/۷ درصد در افراد سالم، در مقایسه با فراوانی ۲۷/۸ درصد در بیماران و الل G با فراوانی ۹/۲ درصد در افراد سالم و ۵ درصد در بیماران، به طور معنی‌داری در گروه کنترل شایع‌تر بودند(p=۰/۰۰۰۱). اگرچه الل A در ۸۱/۱ درصد بیماران و ۶۶ درصد افراد سالم وجود داشت، اما این ارتباط به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: پلی مورفیسم ۴۹AG احتمالاً در بیماری‌زایی بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک نقش دارد.

واژه های کلیدی: CTLA-4، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، پلی مورفیسم، ۴۹AG

***نویسنده مسئول: مهرداد آقایی**، گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی، بخش روماتولوژی
Email:shojaamahdieh@yahoo.com

مقدمه

بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)[1] یک اختلال خودایمنی با علل ناشناخته می‌باشد که با تولید اتوآنتی‌بادی علیه اجزای سلولی منجر به فعال شدن سلسله‌ای از واکنش‌های ایمونولوژیک و التهابی می‌شود و در نهایت موجب بروز تخریب سلولی و بافتی می‌گردد(۲و۱). این بیماری بافت‌ها و ارگان‌های مختلفی نظیر کلیه‌ها، مفاصل، پوست، سلول‌های خونی و سیستم عصبی را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد(۳). بیش از یک میلیون نفر در آمریکا به این بیماری مبتلا می‌باشند و شیوع آن در اروپا ۳/۲ تا ۱۴/۱مورد به ازای هر صدهزار نفر می‌باشد(۵و۴). شیوع بیماری در ایران ۴۰ مورد به ازای هر صدهزار نفر گزارش شده است(۶). هرچند علل و پاتوژنز بیماری ناشناخته می‌باشد، اما مدل های آزمایشگاهی نشان می‌دهد، فاکتورهای ژنتیکی باعث تولید خود به خود اتو آنتی‌بادی علیه اجزای هسته در حیوانات مبتلا به لوپوس می‌شود. هم‌چنین گزارش‌هایی از بروز بیشتر بیماری لوپوس در خانواده و وراثت بیماری از پدر به فرزندان پسر و بروز هم‌زمان بیماری در دوقلوهای یک تخمکی وجود دارد که نشان دهنده نقش مهم ژنتیک در بروز بیماری می‌باشد(۹ـ۷). ژن CTLA-4[2] بر روی سلول‌هایT بیان می‌شود که فعالیت این سلول‌ها را مهار می‌کند(۱۱و۱۰). اختلال ایمونولوژیک اتو آنتی‌بادی‌ها علیه اجزای سلولی منجر به فعال شدن سلسله‌ای از واکنش‌های ایمونولوژیک و التهابی شده، در نهایت موجب بروز تخریب سلولی و بافتی می‌شود(۲). پلی مورفیسم‌های این ژن با بیماری‌های اتوایمیون مختلفی از قبیل؛ بیماری گریوز، دیابت تیپ ۱، بیماری تیروئید، آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوی سیستمیک در ارتباط می‌باشد(۱۲). یکی از این پلی‌مورفیسم‌ها 49AG می‌باشد که در ناحیه اگزون شماره ۱ واقع شده و رابطه آن با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک در مطالعه‌های مختلف، مورد بررسی قرار گرفته است(۱۵ـ۱۳). بنابراین مطالعه انجام شده با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم 49AG با بروز بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک بود.

روش بررسی

مطالعه مورد ـ شاهدی حاضر به صورت مقطعی بر روی بیماران مبتلا به لوپوس که به درمانگاه تخصصی بیمارستان آموزشی درمانی ۵ آذر شهرستان گرگان مراجعه کرده بودند، انجام شد. پس از تأیید بیماری، با استفاده از معیارهای ACR[3] (۱۶) و نظر پزشک فوق تخصص، ۱۸۰ بیمار وارد مطالعه شدند. ۳۰۴ فرد سالم که از لحاظ سن و جنسیت با گروه بیمار هم‌خوانی داشتند نیز به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد و از کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه، رضایت‌نامه کتبی دریافت شد. اطلاعات فردی مورد نیاز و علایم بالینی بیماران مورد بررسی قرار گرفت و در لیست ارزیابی

1-Systemic Lupus Erythematosus
2- Cytotoxic T-Lymphocyte- Associated Protein 4
3-American College of Rheumatology

از پیش تعیین شده ثبت شد. از تمامی بیماران نمونه خون محیطی جهت انجام‌آزمایش‌ها گرفته شد. DNA بیماران و گروه شاهد از گلبول‌های سفید خون محیطی با استفاده از روش استاندارد کیت (Roche Applied Science) استخراج شد. DNA استخراج شده با پرایمرهای اختصاصی شامل؛ معکوس و 5- GCTCTACTTCCTGAAGACCT-3 پیشرو 5-AGTCTCACTCACCTTTGCAG-3' و با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Polymerase Chain Reaction)PCR تکثیر شد.

واسرشت شدن اولیه دو دقیقه در دمای ۹۴ درجه، و ۳۰ مرحله شامل واسرشت شدن ثانویه شدن در دمای ۹۴ درجه به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمر در دمای ۶۰ درجه به مدت ۱ دقیقه و مرحله تکثیر و طویل سازی در دمای ۷۲ درجه به مدت ۱ دقیقه بود و به دنبال آن مرحله تکثیر نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ دقیقه انجام شد. در مرحله بعد محصولات PCR با روش RFLP[1] و با استفاده از آنزیم محدود کننده Bbv1[2] بررسی شد. برای مشاهده قطعات تکثیر یافته از ژل آگارز ۳ درصد و رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید استفاده شد. قطعات به دست آمده برای الل A ، اندازه ۱۶۲ جفت باز و برای الل G ، ۹۱ و ۷۱ جفت باز بودند(شکل ۱).

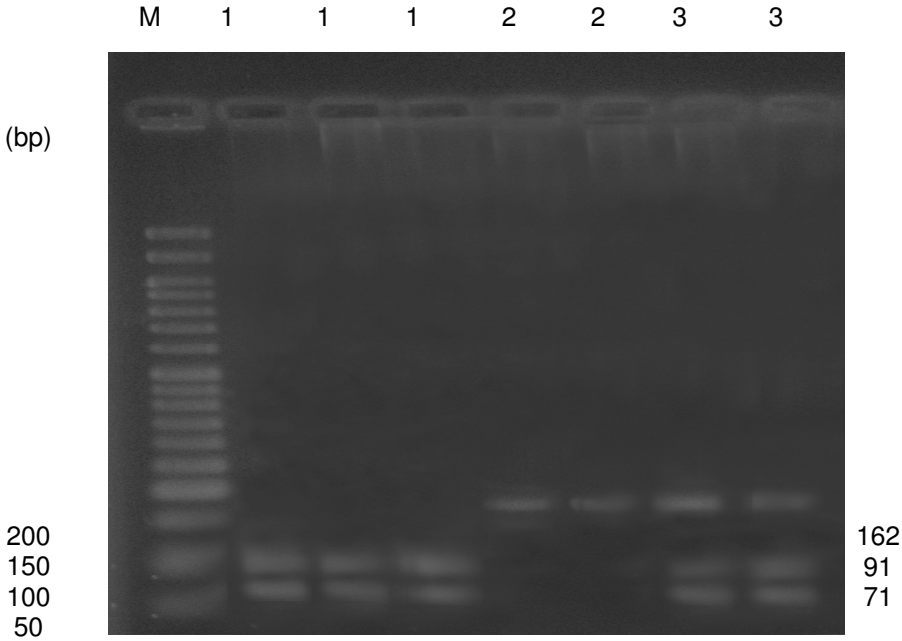
داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

تعداد ۱۸۰ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک و ۳۰۴ فرد سالم(۱۸۱ زن و ۲۳ نفر مرد) که سابقه هیچ‌گونه بیماری خود ایمنی نداشتند و از نظر قومیت، جنسیت و سن با افراد بیمار همسان بودند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. این بیماران جهت بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم AG49 در منطقه اگزون شماره ۱ با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک مورد مطالعه قرار گرفتند. ۹۱/۷ درصد بیماران(۱۶۵نفر) را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی بیماران ۱۰/۴۵±۳۲/۹۹ با محدوده سنی ۱۳ تا ۷۰ سال بود. والدین۳۷/۲ درصد از بیماران رابطه خویشاوندی داشتند و ۱۵ درصد از بیماران سابقه وجود بیماری لوپوس را در خانواده خود ذکر کردند. در جدول ۱ به رابطه بیماری و برخی از فاکتورهای خطر آن اشاره شده است. هیچ یک از فاکتورهای مورد بررسی ارتباط معنی‌داری با پلی‌مورفیسم 49AG نداشتند. توزیع ژنوتیپ‌ها در گروه کنترل مطابق با تعادل هاردی- واینبرگ بود. در جدول ۲ نیز به فراوانی الل‌ها، ژنوتیپ‌ها و رابطه آنها با بیماری پرداخته شده است. مطابق جدول ۲ فراوانی ژنوتیپ AA به طور معنی‌داری در بیماران بیشتر از افراد سالم بود(۶۷ درصد در مقابل ۴۱/۱ درصد)(OR=۲/۹۳ p =۰/۰۰۰۱). از طرف دیگر ژنوتیپ AG با فراوانی ۴۹/۷ درصد در افراد سالم در مقایسه با فراوانی ۲۷/۸

1- Restriction Fragment Length Polymorphism
2-New England BioLabs

درصدی در افراد بیمار گزارش گردید که این رابطه به لحاظ آماری معنی‌دار بود(OR=۰/۳۹ p =۰/۰۰۰۱). اگرچه ژنوتیپ GG نیز در افراد سالم شایع‌تر بود، اما این ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار نبود(OR=۰/۵۱ p =۰/۰۶). در ارتباط با فراوانی الل‌ها نیز، الل G با فراوانی ۳۴ درصد در مقابل۱۸/۹درصد به طور معنی‌داری در افراد سالم در مقایسه با بیماران مبتلا به لوپوس بیشتر بود(OR=۰/۳۴ p =۰/۰۰۰۱). این درحالی است که ارتباط آماری معنی‌داری در فراوانی الل A در دو گروه مشاهده نشد(p=۰/۰۶).



شکل ۱: ژل آگارز از پلی‌مورفیسم 49AG ژن CTLA-4، M مارکر ۵۰جفت بازی

(۳ـ۱) ژنوتیپ GG (۷۱ و ۹۱ جفت باز)، (۵ـ۴) ژنوتیپ AA (۱۶۲جفت باز)، (۷ـ۶) ژنوتیپ AG (۷۱، ۹۱ و ۱۶۲ جفت باز).

جدول ۱: ارتباط بین پلی مورفیسم ژنوتیپ‌های ژنوتیپ‌های 49 AG و فاکتور های خطر بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک

ریسک فاکتور		AA(درصد)	AG(درصد)	GG(درصد)	کل(درصد)	سطح معنی داری
سن	کمتر از ۱۵ سال	۳(۱/۶)	۱(۰/۵)	۰	۴(۲/۲)	
	۴۵-۱۵ سال	۱۰۱(۵۶/۱)	۴۷(۲۶/۱)	۷(۳/۹)	۱۵۵(۸۶/۱)	۰/۳۱
	بیش از ۴۵ سال	۱۷(۹/۵)	۲(۱/۱)	۲(۱/۱)	۲۱(۱۱/۷)	
سابقه بیماری در خانواده	بله	۲۱(۱۱/۷)	۶(۳/۳)	۰	۲۷(۱۵)	۰/۲۹
	خیر	۱۰۰(۵۵/۵)	۴۴(۲۴/۵)	۹(۵)	۱۵۳(۸۵)	
پدر و مادر خویشاوند	بله	۵۰(۲۷/۸)	۱۵(۸/۴)	۲(۱/۱)	۶۷(۳۷/۲)	۰/۲۴
	خیر	۷۱(۳۹/۵)	۳۵(۱۹/۴)	۷(۳/۹)	۱۱۳(۶۲/۸)	

جدول ۲: توزیع فراوانی الل و ژنوتیپ های پلی مورفیسم ژنوتیپ های 49AG در بیماران و گروه کنترل

پلی مورفیسم 1661		بیماران(درصد تعداد=۱۸۰)	کنترل(درصد تعداد=۳۰۴)	سطح معنی داری	ضریب خطرپذیری با حدود اطمین ۹۵ درصد
ژنوتیپ	AA	۱۲۱(۶۷/۲)	۱۲۵(۴۱/۱)	۰/۰۰۰۱	(۱/۹۹-۴/۳۲)۲/۹۳
	AG	۵۰(۲۷/۸)	۱۵۱(۲۷/۸)	۰/۰۰۰۱	(۰/۲۶-۰/۵۷)۰/۳۹
	GG	۹(۵)	۲۸(۹/۲)	۰/۰۶	(۰/۲۳-۱/۱۲)۰/۵۱
الل	A	۲۹۲(۸۱/۱)	۴۰۱(۶۶)	۰/۰۶	(۰/۸۸-۴/۱۸)۱/۹۲
	G	۷۱(۱۸/۹)	۲۰۷(۳۴)	۰/۰۰۰۱	(۰/۲۳-۰/۵)۰/۳۴

بحث

بررسی مطالعات مختلف نشان می‌دهد فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در کنار یکدیگر خطر ابتلا به بیماری را افزایش می‌دهند (۱۷)، اما وراثت یکی از فاکتورهای خطر مهم ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک به شمار می‌رود. واضح است که آنتی‌ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) نقش مهمی در بازدارندگی فعالیت سلول‌های T بر عهده دارد(۱۸) و کاهش بیان یا سطح عملکرد CTLA-4 در بیماری‌زایی اختلالات خود ایمنی نظیر لوپوس اریتماتوی سیستمیک مؤثر می‌باشد. اگرچه علت بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک تاکنون ناشناخته باقی مانده است، اما شواهد نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم‌های ژن CTLA-4 نقش مهمی در ابتلا به بیماری لوپوس دارند. هدف مطالعه حاضر بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم 49AG+ ژن CTLA-4 با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک بود. در بررسی حاضر ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم ۴۹AG و بیماری لوپوس یافت شد. همچنان که مطالعه‌های انجام شده در جمعیت‌های مختلف آسیایی و سفید پوست، نتایج بررسی حاضر را تأیید می‌کنند(۲۰ـ۱۹،۱۴ و۱۱). از طرف دیگر برخی مطالعات دیگر که در نژادهای مختلف انجام شده است، ارتباطی بین پلی مورفیسم مورد بررسی و بیماری لوپوس یافت نشده است(۲۴ـ۲۰،۱۵، ۱۳). تفاوت موجود در نتایج مطالعات مختلف را می‌توان به تفاوت‌های نژادی، جنسیت، سن و تعداد افراد مورد مطالعه نسبت داد. در مطالعه حاضر ژنوتیپ AA به طور معنی‌داری در بیماران بیشتر بود. آنکر و همکاران در مطالعه‌ای که در ترکیه انجام دادند، همانند بررسی حاضر ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ AA و بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک یافتند(۱۴) در حالی که در مطالعه لی و پولمن ژنوتیپ AA از فراوانی بیشتری در افراد سالم برخوردار بود(۲۰و۱۹). به علاوه در بررسی حاضر ژنوتیپ AG و الل G به طور معنی‌داری فراوانی بیشتری در افراد سالم داشت. مطالعه‌ای که در ترکیه انجام شد یافته‌های مطالعه حاضر را تأیید کرد(۱۴). مطالعه‌ای در اسلواکی انجام شد و مشابه بررسی حاضر نشان داد که ژنوتیپ AG در افراد سالم بیشتر می‌باشد، اما الل G در تناقض با یافته‌های حاضر

فراوانی بیشتری در افراد بیماران داشت(۲۰). در مطالعاتی که در کره انجام شد برخلاف یافته‌های بررسی حاضر، بیماران با ژنوتیپ AG از فراوانی بیشتری برخوردار بودند(۱۹) و فراوانی الل G نیز در بررسی آحمد در ژاپن به طور معنی‌داری بیشتر بود(۱۱). در مطالعه حاضر هم‌چنین تأثیر برخی فاکتورها نظیر؛ سن، سابقه بیماری در خانواده و وجود رابطه خویشاوندی پدر- مادر مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد فراوانی ژنوتیپ AA در بیماران ۱۵ تا ۴۵ سال که والدین آنها رابطه خویشاوندی داشتند، شایع‌تر است، اما این ارتباط به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. اگرچه مطالعات متعددی به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم 49AG و بیماری لوپوس پرداخته‌اند، اما مطالعه‌ای که به بررسی رابطه فاکتورهای خطر با پلی‌مورفیسم مورد نظر پرداخته باشد، یافت نشد.

با توجه به این که مطالعه حاضر اولین بررسی در ایران و منطقه خاورمیانه در این زمینه است و بیشتر بررسی‌های انجام شده در جمعیت آسیایی می‌باشد، پیشنهاد می‌گردد مطالعات دیگری در سایر مناطق کشور انجام پذیرد تا بتوان نتیجه‌گیری کامل تری در مورد تأثیر پلی‌مورفیسم مورد بررسی بر بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک در منطقه به دست آورد.

نتیجه‌گیری

در مجموع مطالعه حاضر نشان داد، پلی‌مورفیسم 49AG احتمالاً در بیماریزایی بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک نقش دارد، اما نقش برخی فاکتورهای مرتبط با بیماری مانند سن و رابطه خویشاوندی با پلی‌مورفیسم مورد نظر اثبات نشد.

تقدیر و تشکر

مطالعه حاضر حاصل یک طرح تحقیقاتی می‌باشد که با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام شده است.

REFERENCES:

1.Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. Cell 1996; 85(3): 303-6.
2.Utz PJ. Multiplexed assays for identification of biomarkers and surrogate markers in systemic lupus erythematosus. Lupus 2004; 13: 304-11.
3.Alonso-Perez E, Suarez-Gestal M, Calaza M, Witte T, Papasteriades C, Marchini M, et al. Association of Systemic Lupus Erythematosus Clinical Features with European Population Genetic Substructure. PLoS One 2011; 6(12): e29033.
4.Marshall E. Lupus: mysterious disease holds its secrets tight. Science 2002; 296: 689–91.
5.Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. J Rheumatol 2000; 27: 685–91.
6.Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. WHO-ILAR Copcord Study (Stage 1, Urban Study) in Iran. J Rheumatol 2008; 35(7): 1384.
7.Horwitz DA, Stohl W, Gray JD. Lymphocytes, natural killer cells, cytokines, and immune regulation. In Wallace DJ, Hahn BH (eds): Dubois' Lupus Erythematosus. 5th edition. Baltimore: Willians and Wilkins, 1997.
8.Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology 2th ed. WB: Saundres; 1994: 382-90.
9.Morrow J. Isenberg D. Auto immune rheumatic disease. Black Well Scientific Publication 1987; 51-9.
10.Greenwald RJ, Latchman YE, Sharpe AH. Negative coreceptors on lymphocytes. J Curr Opin Immunol 2002; 14: 391–6.
11.Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T, Tsuzaka K, et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population. J Rheumatology 2001; 40: 662-7.
12.Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases – a general susceptibility gene to autoimmunity?.J Genes Immun 2000; 1: 170–84.
13.Liu MF, Wang CR, Lin LC, Wu CRLupus. CTLA-4 gene polymorphism in promoter and exon-1 regions in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2001;10(9):647-9.
14.Ulker M, Yazisiz V, Sallakci N, Avci AB, Sanlioglu S, Yegin O, Terzioglu E . CTLA-4 gene polymorphism of exon 1(+ 49 A/G) in Turkish systemic lupus erythematosus patients. International Journal of Immunogenetics 2009; 36, 245–50.
15.Chua KH, Puah SM, Chew CH, Tan SN, Lian LH. Study of the CTLA-4 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus(SLE) samples from Malaysia. Annals of Human Biology 2010; 37(2): 274–80.
16.Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, Arthritis and Rheumatism. 1997;40(9): 1725.
17.Cooper GS, Dooly MA, Treadwell EL, St Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental and infectious risk factor for developing systemic lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 1998; 41: 1714-24.
18.Chai HC, Phipps ME, Chua KH. Genetic Risk Factors of Systemic Lupus Erythematosus in the Malaysian Population: AMinireview. Clinical and Developmental Immunology 2012; 963730: 9.
19.Lee YH, Choi SJ, Kim YR, Ji JD, Song GG, PM G, et al. Polymorphisms of CTLA-4 Exon 1 and Promoter Genes in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. J Korean Rheum Assoc 2000; 7(1): 53-61.
20.Pullmann RJR, Lukac J, Skerenova M, Rovensky J, Hybenova J, Melus V, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) dimorphism in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 725–9.
21.Takeuchi F, Kawasugi K, Nabeta H, Mori M, Tanimoto K. CTLA-4 dimorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumato 2003; l 21: 527–8.
22.Parks CG, Hudson LL, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, et al. CTLA-4 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a population-based study of whites and African-Americans in the southeastern United States. J Lupus 2004; 13(10): 784-91.

23.Aguilar F, Torres B, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A, Gonzalez-Escribano MF. CTLA4 polymorphism in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Hum Immunol 2003: 64: 936–40.
24.Kimkong I, Nakkuntod J, Sae-Ngow S, Snabboon T, Avihingsanon Y, Hirankarn N, Association between CTLA-4 polymorphisms and the susceptibility to systemic lupus erythematosus and Graves'disease in Thai population. Asian Pac J Allergy Immunol 2011; 29: 229-35.
25.Matsushita M, Tsuchiya N, Shiota M, Komata T, Matsuta K, Zama K, et al. Lack of a strong association of CTLA-4 exon 1 polymorphism with the susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese: an association study using a novel variation screening method. Tissue Antigens 1999; 54: 578–84

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

The survey of association between Polymorphism of CTLA-4 Exon 1 with Systemic Lupus Erythematosus

Shojaa M[1], Aghaie M[2*], Khashayar P[3], Amoli M[4], Qorbani M[5], Mohammadi Z[1]

[1]Golestan University of Medical sciences, Gorgan, Iran, [2]Bone Joint and Connective Tissue Disease Research Center (BJCRC), Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran, [3]Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, [4]Endocrinology & Metabolism Research Center(EMRC), Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran [5]Department of Public Health, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.

Received: 26 Feb 2014 Accepted: 5 May 2014

Abstract

Background & aim: Cytotoxic lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) plays an important role in inhibition of T cell activation and resulting in prevention of autoimmune disorder such as systemic lupus erythematosus (SLE). The purpose of the present study was to investigate the relationship between AG 49's polymorphisms in exon 1with systemic lupus erythematosus.

Methods: The present case-control study was conducted on 180 patients and 304 healthy controls who were matched in age and ethnicity to the similar individual patient. After DNA extraction from blood samples, polymerase chain reaction (PCR) was used to analyze the genotype and allele frequencies of 49AG polymorphism of CTLA-4 gene. The collected Data was analyzed by SPSS software and Chi-square and Fisher's exact test.

Results: The results indicated that AA genotype was found in 67.2% of patients. A significant difference was seen compared to the control group ($p = 0.0001$). While the AG genotype with a frequency of 49.7% in healthy subjects compared with patients frequency of 27.8% and G allele with a frequency of 9.2% in healthy subjects and 5% in patients were significantly more common ($p = 0.0001$). Although the A allele in 81.1 % of patients and in 66% of control group were seen but no significant difference observed.

Conclusion: The results showed that the AG 49 polymorphism played an important role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus.

Keywords: CTLA-4, systemic lupus erythematosus, polymorphism, 49 AG

[*]**Corresponding author: Aghaie M,** Bone Joint and Connective Tissue Disease Research Center(BJCRC), Email: shojaamahdieh@yahoo.com

Please cite this article as follows:
Shojaa M, Aghaie M, Khashayar P, Amoli M, Qorbani M, Mohammadi Z. The survey of association between Polymorphism of CTLA-4 Exon 1 with Systemic Lupus Erythematosus. Armaghane-danesh 2015; 19(10): 893-901.