ارزیابی ارتباط استعداد ابتلا به الگوهای مختلف بیماری مولتیپل اسکلروزیس با پلی‌مورفیسم rs1929992 ژن اینترلوکین ۳۳

میترا جمالی[۱]
مهدی رستمی‌راد[۲]
غلامرضا عنانی سراب[۳]
رؤیا مهدوی[٤*]

۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۲- گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳- گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.
٤- گروه ایمونولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

*نویسنده مسئول: بیرجند، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دانشکده پیراپزشکی، گروه ایمونولوژی پزشکی، آزمایشگاه مرکز تحقیقات.
تلفن: ۰۵٦-۳۲۳۸۱٦۰۷
E-mail: royamahdavi1986@gmail.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۱۳ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۲/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۷/۱۵ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۷/۳۰

زمینه و هدف: مولتیپل‌اسکلروزیس شایع‌ترین بیماری خودایمن سیستم اعصاب مرکزی است. سایتوکین‌ها در بروز این بیماری‌ها نقش بسزایی دارند. ازجمله اینترلوکین ۳۳ (IL-33) با داشتن دو خاصیت پیش‌التهابی و ضدالتهابی در پاتوژنز برخی بیماری‌های خودایمن نقش دارد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن IL-33 در ناحیه rs1929992 با استعداد ابتلا به مولتیپل‌اسکلروزیس انجام گردید.

روش بررسی: در این مطالعه مورد-شاهدی که در فاصله زمانی فروردین ۱۳۹۵ تا بهمن ۱۳۹٦ انجام گرفت، نمونه خون ۱٤۰ بیمار مبتلا به مولتیپل‌اسکلروزیس (بیماران بیمارستان افضلی‌پور کرمان) و ۱٤۰ فرد سالم (افراد مراجعه‌کننده به سازمان انتقال خون) به‌عنوان گروه کنترل که از نظر سن و جنس همسان بودند، انتخاب گردید. جهت تعیین ژنوتایپ از DNA استخراج شده به‌روش Salting out استفاده شد. سپس پلی‌مورفیسم این ژن در ناحیه rs1929992 با تکنیک Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) بررسی گردید.

یافته‌ها: بر اساس نتایج اختلاف معناداری بین دو گروه بیمار و سالم در فراوانی ژنوتایپ وجود داشت، به‌طوری‌که فراوانی ژنوتایپ AA در بیماران نوع پیشرونده-ثانویه (SP-MS) و نوع پیشرونده-اولیه (PP-MS) بیشتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۳). در بیماران نوع عودکننده-بهبودیابنده (RR-MS)، فراوانی ژنوتایپ AG کمتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۱). همچنین در بیماران RRMS، PPMS و SPMS فراوانی آلل A بالاتر از گروه کنترل بود، (به‌ترتیب P=۰/۰۳، P=۰/۰۱ و P=۰/۰۰۱)، اما آلل G در این الگوهای بیماری کمتر از گروه کنترل مشاهده شد (به‌ترتیب P=۰/۰۳، P=۰/۰۱ و P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که بین پلی‌مورفیسم rs1929992 و استعداد ابتلا به الگوهای مختلف بیماری مولتیپل‌اسکلروزیس ارتباط معناداری وجود دارد.

کلمات کلیدی: اینترلوکین ۳۳، مولتیپل‌اسکلروزیس، پلی‌مورفیسم.

مقدمه

مولتیپل‌اسکلروزیس (Multiple sclerosis, MS) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system, CNS) است که به‌عنوان شایع‌ترین بیماری دمیلینه‌کننده در انسان شناخته شده است.[۱] در پاسخ‌های ایمونولوژیک لنفوسیت‌های T کمک‌کننده (TH) بر اساس الگوی سایتوکین‌های تولیدی حداقل به سه زیرگروه اصلی به‌نام TH1، TH2، TH17 تقسیم می‌شوند. سلول‌های TH1 با ترشح IFN-γ, IL-2 و TNF-α مشخص می‌شوند، سلول‌های TH2 سایتوکین‌های IL-4، IL-10 و IL-13 را ترشح می‌کنند، درحالی‌که سلول‌های TH17 با ترشح IL-17، IL-17F، IL-21 و IL-22 مشخص می‌شوند، که پاسخ سلول‌های TH1 و TH17 علیه سلول‌های خودی منجر به بروز علایم مربوط به بیماری MS می‌گردد.[۲] سایتوکینی به‌نام اینترلوکین ۳۳ (IL-33) در سال ۲۰۰۵ توسط Schmitz به‌عنوان عضوی از اعضای خانواده IL-1

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

و لیگاندی برای ST2 (IL1RL1، T1، DER4 یا FIT-1) تشخیص داده شد[۳] و به‌دلیل ساختمان β سه‌وجهی آن‌را IL-33 نامید. ژن آن بر روی کروموزوم 9p24.1 قرار دارد. این سایتوکین توسط سلول‌های بافت پوششی مانند سلول‌های اپی‌تلیال، اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و بسیاری از ارگان‌های دیگر تولید می‌شود، همچنین بعضی از اعضای سیستم ایمنی ذاتی مانند ماکروفاژها و دندریتیک سل‌ها قادر به بیان IL-33 می‌باشند.[٤] بیان ژن IL-33 در ارگان‌ها و تیپ‌های مختلف سلولی مشاهده می‌شود، در انسان افزایش سطح این سایتوکین در عضلات صاف بورنش، سلول‌های اپی‌تلیال راه هوایی، ریه، فیبروبلاست‌های پوست و کراتینوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال لوزه و High endothelial venules (HEV) مشاهده می‌شود،[٥] همچنین مقدار آن در سرم، CSF و ضایعات بیماری مولتیپل‌اسکلروزیس و سایر بیماری‌های خودایمن مانند آلزایمر، دیابت ملیتوس، لوپوس اریتماتوز منتشر (SLE) و بیماری التهابی روده (IBD) افزایش می‌یابد.[٦]

از شناخته‌شده‌ترین پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی در اینترون ژن IL-33، پلی‌مورفیسم rs1929992 می‌باشد،[۷-۹] این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن اینترلوکین ۳۳ و استعداد ابتلا به مولتیپل‌اسکلروزیس و مقایسه فراوانی آلل‌های پلی‌مورفیسم یادشده با افراد گروه سالم کنترل انجام شد.

روش بررسی

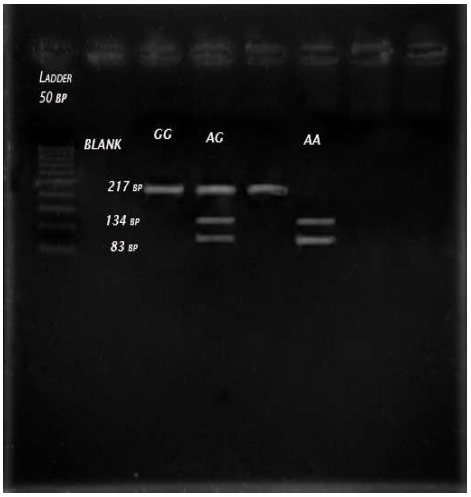
پژوهش کنونی به‌صورت مطالعه مورد-شاهدی (Case-control) و از نظر هدف نیز جز تحقیقات بنیادی-کاربردی به‌شمار می‌رود که در فاصله فروردین ۱۳۹۵ تا بهمن ۱۳۹٦ در دانشگاه علوم پزشکی کرمان به‌روش نمونه‌گیری غیراحتمالی آسان انجام گرفت. تعداد نمونه‌های این مطالعه ۲۸۰ نفر که شامل ۱٤۰ فرد بیمار که متشکل از ۱۰۲ مورد فرد مبتلا به بیماری از نوع عودکننده-بهبودیابنده (RR-MS)، ۲۸ فرد مبتلا به بیماری از نوع پیشرونده-ثانویه (SP-MS)، ۱۹ فرد مبتلا به بیماری از نوع پیشرونده-اولیه (PP-MS) و دو فرد مبتلا به بیماری از نوع عودکننده-پیشرونده (PR-MS) بودند. از تعداد ۱٤۰ فرد سالم مراجعه‌کننده به سازمان انتقال خون کرمان نیز به‌عنوان گروه کنترل، نمونه خون گردآوری شده و جهت نگهداری به آزمایشگاه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ارسال گردید. معیارهای بیماران برای ورود به پژوهش، ابتلا به بیماری مولتیپل‌اسکلروزیس (بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان افضلی‌پور کرمان که بر اساس علایم بالینی و تست‌های آزمایشگاهی و تایید متخصص نورولوژیست بیماری آن‌ها تایید شده باشد) و اینکه تمامی افراد واردشده به مطالعه متولد استان کرمان باشند. به‌طورکلی معیارهای خروجی شامل مواردی بود که ممکن است بر روی نتایج تاثیر داشته باشد شامل عدم ابتلا به سایر بیماری‌های خودایمن، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های کبدی، بیماری‌های نقص ایمنی، عفونت، درمان‌های مهارکننده سیستم ایمنی در طی شش ماه گذشته، تروما، استعمال دخانیات، آسم و آلرژی و پیوند اعضا بودند. به افراد مورد مطالعه در مورد هدف از پژوهش توضیحات کافی داده شد و رضایت تمامی بیماران و افراد سالم و توجیه آن‌ها جهت شرکت در مطالعه پیش از نمونه‌گیری انجام گردید. داده‌های مورد نیاز در هر دو گروه براساس پرسشنامه‌هایی که به‌همین منظور طراحی شده بود گردآوری گردید. بدیهی است که نمونه‌های گروه بیماران و گروه کنترل همگن انتخاب شده و نسبت زن و مرد در دو گروه مساوی انتخاب شد و همچنین دو گروه مورد مطالعه در یک رنج سنی بوده و میانگین سنی و انحراف‌معیار آن نیز همخوانی داشتند.

در مورد نمونه‌های بیماران پس از تأیید نهایی ابتلا به مولتیپل‌اسکلروزیس توسط پزشک متخصص، داده‌های بیمار از طریق پرسشنامه دریافت گردید و خونگیری توسط تکنسین آزمایشگاه انجام شد. همچنین از نمونه‌های CBC (حاوی ضد انعقاد EDTA) استخراج DNA (پس از سانتیفوژ در دور ۲۷۰۰ rpm به‌مدت ۱۰ دقیقه به‌شیوه نمک‌زدایی) به‌عمل آمد. با استفاده از Lambda 25 UV/VIS Spectrophotometer (Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut, USA) نسبت جذب نوری در طول موج ۲٦۰ nm (طول موجی که DNA بیشترین جذب نور UV را دارد) به ۲۸۰ nm (طول موجی که پروتیین بیشترین جذب نور UV را دارد) اندازه‌گیری شد و از نمونه‌هایی که خلوص بیشتری داشتند (دارای Optical density, OD در محدوده ۲ ۲٦۰/۲۸۰ >۱/۸) جهت انجام فرآیند Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) استفاده گردید.

پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (rs1929992) در اینترون ژن IL-33 قرار گرفته است. محصول نهایی واکنش PCR برای IL-33 (rs1929992)، یک قطعه ۲۱۷ جفت بازی بود و تکثیر نیز به نحو

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

مطلوبی انجام گردید. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز PCR با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Applied Veriti™ THermal Cyclers Biosystems, Foster City, CA, USA)، تحت شرایط دمایی و زمانی مشخص انجام گردید.



شکل ۱: الگوهای ژنوتایپینگ مربوط بـه پلی‌مورفیسـم (rs1929992) اینترلـوکین ۳۳ با استفاده از تکنیک PCR-RFLP

سپس به محصول PCR آنزیم مورد نظر را افزوده و در بن ماری ۳۷ °C به‌مدت ١٦ ساعت انکوبه نموده و پس از سپری شدن زمان انکوباسیون این محصولات هضم شده، بر روی ژل ۲٪ آگاروز الکتروفورز شدند (در ولتاژ ۱۲۰ ولت به‌مدت ٤٠–٣٠ دقیقه در بافر TAE1X) و سپس با اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شد و در انتها در دستگاه ژل داک مشاهده گردید (شکل ۱). برای انجام ژنوتایپینگ و تعیین الگوی پلی‌مورفیسمی ژن مورد بررسی، از توالی‌های پرایمرها و آنزیم محدودالاثر مشخص شده در جدول ۱ استفاده گردیده شد.

محصولات تکثیریافته PCR مربوط به پلی‌مورفیسم (rs1929992) ژن IL-33 توسط آنزیم SspI (New England Biolabs, England) هضم گردید. در ژنوتایپ هموزیگوت (GG) قطعه ۲۱۷ جفت بازی (بدون هضم آنزیمی)، در ژنوتایپ هتروزیگوت (AG) قطعات ۲۱۷، ١٣٤ و ۸۳ جفت بازی و در ژنوتایپ هموزیگوت (AA) قطعات ١٣٤ و ۸۳ جفت بازی مشاهده شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شد. برای بررسی تفاوت میان متغیرها از Chi-square test، Independent t-test و آنالیز واریانس (ANOVA χ2) استفاده شد. در تمامی موارد سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱: پرایمر و آنزیم محدوداثر مورد استفاده ژن ایمنرلوکین ۳۳ مربوط به پلی‌مورفیسم rs1929992

نام آنزیم	پرایمر رفت	پرایمر برگشت
SspI	5-5GGATTGGAATCCCATGGTC -3	5-GAAGTCATCATCAACTTGGAACC-3

جدول ۲: فراوانی پلی‌مورفیسم rs1929992 در ژن اینترلوکین ۳۳ در بیماران در مقایسه با افراد سالم

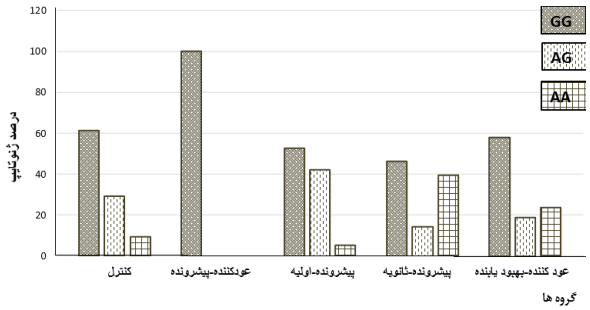
ژنوتایپ	بیماران	کنترل	P*
AA	۳۸ (٪۲۷/۱)	۱۳ (٪۹/۳)	۰/۰۰۰۱
AG	۲۵ (٪۱۷/۹)	٤١ (٪۲۹/۳)	۰/۲
GG	۷۷ (٪۵۵)	۸٦ (٪٦١/٤)	۰/۲۷
A	۱۰۱ (٪۳٦/۰۷)	٦۷ (٪۲۳/۹)	۰/۰۰۱
G	۱۷۹ (٪٦۳/۹)	۲۱۳ (٪۷٦/۰۷)	۰/۰۰۱

* P<۰/۰۵ معنادار می‌باشد. آزمون آماری مورد استفاده: Independent t-test.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

جدول ۳: فراوانی پلی‌مورفیسم rs1929992 در ژن IL-33 در گروه‌های مختلف بیماران در مقایسه با گروه کنترل

گروه	AA	AG	GG	تعداد کل	آلل A	آلل G
عودکننده-بهبودیابنده (RR-MS)	۲۴ (٪۲۳/۵)	۱۹ (٪۱۸/۶)	۵۹ (٪۵۷/۸)	۱۰۲ (٪۱۰۰)	۶۷ (٪۳۲/۸۴)	۱۳۷ (٪۷۱/۵)
پیشرونده-ثانویه (SP-MS)	۱۱ (٪۳۹/۳)	۴ (٪۱۴/۳)	۱۳ (٪۴۶/۴)	۲۸ (٪۱۰۰)	۲۶ (٪۴۶/۴۲)	۳۰ (٪۵۳/۵۷)
پیشرونده-اولیه (PP-MS)	۱ (٪۵/۳)	۸ (٪۴۲/۱)	۱۰ (٪۵۲/۶)	۱۹ (٪۱۰۰)	۱۰ (٪۲۶/۳)	۲۸ (٪۷۳/۶)
عودکننده-پیشرونده (RP-MS)	۰ (٪۰/۰)	۰ (٪۰/۰)	۲(٪۱۰۰)	۲ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰/۰)	۴ (٪۱۰۰)
کنترل	۱۳ (٪۹/۳)	۴۱ (٪۲۹/۳)	۸۶ (٪۶۱/۴)	۱۴۰ (٪۱۰۰)	۶۷ (٪۲۳/۹۲)	۲۱۳ (٪۸۶/۰)



نمودار ۱: فراوانی پلی‌مورفیسم ژن (rs1929992) اینترلوکین ۳۳ در گروه‌های مختلف بیماران در مقایسه با گروه کنترل

یافته‌ها

فراوانی ژنوتایپ‌های GG, AG, AA و همچنین آلل‌های A و G در پلی‌مورفیسم ژن IL-33 در بیماران مبتلا به MS و افراد سالم مشابه نبود (جدول ۲). در افراد بیمار فراوانی ژنوتایپ AA بیشتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۰۱). در مقابل فراوانی ژنوتایپ AG در گروه کنترل بیشتر از گروه بیمار بود (P=۰/۰۲). تفاوت معناداری در ژنوتایپ GG در دو گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد. فراوانی آلل A در بیماران بالاتر از گروه کنترل بود، درصورتی‌که فراوانی آلل G کمتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۱).

همچنین تفاوت معناداری در میزان فراوانی ژنوتایپ‌های AG, AA و GG و آلل‌های G و A در گروه‌های مختلف بیماران نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید (جدول ۳ و نمودار ۱). به‌طوری‌که فراوانی ژنوتایپ AA در بیماران SP-MS و PP-MS به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل می‌باشد (P=۰/۰۳). در بیماران RR-MS، فراوانی ژنوتایپ AG به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۱). همچنین در بیماران RR-MS، PP-MS و SP-MS فراوانی آلل A به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود، (به‌ترتیب P=۰/۰۳، P=۰/۰۱ و P=۰/۰۰۱)، اما فراوانی آلل G در این فرم‌های بیماری کمتر از گروه کنترل بود (به‌ترتیب P=۰/۰۳، P=۰/۰۱ و P=۰/۰۰۱).

بحث

مطابق با مطالعات Latiano و همکارانش، مشخص شد که IL-33 در برخی بیماری‌های خودایمن و التهابی نقش دارد از جمله در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD)، در این پژوهش که در ایتالیا انجام شد، گزارش گردید که پلی‌مورفیسم IL-33 در ناحیه rs3939286 با استعداد ابتلا به IBD ارتباط دارد.[10] همچنین در مطالعه Wang و همکارانش که بر روی بیماران مبتلا به هاشیماتو در جمعیت چین انجام شد، مشخص گردید که ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم IL-33 در ناحیه rs917997 با فراوانی آلل A و ژنوتایپ AA وجود دارد.[11] تمام این شواهد نشان‌دهنده نقش التهابی IL-33 می‌باشد که منجر به فعال شدن سلول‌های ایمنی و افزایش مسیرهای پیام‌رسانی آن‌ها می‌شود. نقش برجسته IL-33 در گسترش بیماری‌زایی مولتیپل‌اسکلروزیس به‌واسطه افزایش بیان IL-33 یا ST2 در بافت‌های عصبی ثابت گردید.[12و13] به‌طوری‌که سطح این سایتوکین به‌میزان چشمگیری در ماده سفید مغز و پلاک‌های موجود در CNS افراد بیمار افزایش می‌یابد. قابلیت فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

را نیز دارد و باعث افزایش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال به‌همراه کاهش اتصال سلول-سلول در شرایط آزمایشگاهی می‌شود،[١٤] و ازآنجایی‌که شکسته شدن سد خونی-مغزی یک مرحله ضروری برای ایجاد التهاب در CNS می‌باشد، براساس مطالعات انجام‌شده مشخص شده است که CNS دارای بالاترین میزان بیان mRNAIL-33 در بین سایر ارگان‌ها می‌باشد[١٥] که نشان‌دهنده این است که IL-33 از طریق اختلال در سدخونی-مغزی باعث ایجاد التهاب در بیماری مولتیپل‌اسکلروزیس یا EAE می‌شود.[١٦] برخلاف نتایج مطالعات پیشین، همسو با مطالعه Fan و همکارانش در سال ٢٠١٤ این نتیجه حاصل شد که پلی‌مورفیسم rs1929992 ژن IL-33 با حساسیت و شدت ابتلا به بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان (AS) در جمعیت چین ارتباط معناداری ندارد.[٧] همچنین نتایج پژوهش‌های Koca و همکارانش در سال ٢٠١٤ نشان داد که بین پلی‌مورفیسم IL-33 در ناحیه rs1929992 و استعداد ابتلا به بیماری بهجت در جمعیت ترکیه ارتباط معناداری وجود ندارد.[٨] تناقض در این نتایج می‌تواند به‌دلیل متفاوت بودن جمعیت مورد مطالعه، نوع بیماری و همچنین تفاوت‌های ژنتیکی افراد و معیارهای انتخاب نمونه و تعداد نمونه‌ها باشد.

نتایج پژوهش کنونی نشان داد که تفاوت معناداری در میزان فراوانی ژنوتایپ‌های AG ,AA و GG و آلل‌های A و G در گروه‌های مختلف بیماران مشاهده وجود دارد. فراوانی ژنوتایپ AA در بیماران با الگوهای RR-MS و PP-MS و فراوانی ژنوتایپ AG در گروه‌های RR-MS و SP-MS به‌طور معناداری پایین‌تر از سایر گروه‌ها بود.

سپاسگزاری: نویسندگان مقاله، کمال تشکر و قدردانی را از همکاری سازمان انتقال خون کرمان و کارشناس آزمایشگاه گروه هماتولوژی، سرکار خانم مهناز محمدی‌زاده و جناب آقای دکتر عبدالله جعفرزاده را اعلام می‌دارد.

References

1. Jafarzadeh A, Jamali M, Mahdavi R, Ebrahimi HA, Hajghani H, Khosravimashizi A, et al. Circulating levels of interleukin-35 in patients with multiple sclerosis: evaluation of the influences of FOXP3 gene polymorphism and treatment program. *J Mol Neurosci* 2015;55(4):891-7.
2. Rose LM, Ginsberg AH, Rothstein TL, Ledbetter JA, Clark EA. Selective loss of a subset of T helper cells in active multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(21):7389-93.
3. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23(5):479-90.
4. Kurowska-Stolarska M, Hueber A, Stolarski B, McInnes IB. Interleukin-33: a novel mediator with a role in distinct disease pathologies. *J Intern Med* 2011;269(1):29-35.
5. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Saito H, Nakae S. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int* 2010;59(2):143-60.
6. Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, Kimura H, Kamata Y, Nagatani K, et al. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(1):18-25.
7. Fan D, Ding N, Yang T, Wu S, Liu S, Liu L, et al. Single nucleotide polymorphisms of the interleukin-33 (IL-33) gene are associated with ankylosing spondylitis in Chinese individuals: a case-control pilot study. *Scand J Rheumatol* 2014;43(5):374-9.
8. Koca SS, Kara M, Deniz F, Ozgen M, Demir CF, Ilhan N, et al. Serum IL-33 level and IL-33 gene polymorphisms in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2015;35(3):471-7.
9. Koca SS, Pehlivan Y, Kara M, Alibaz-Oner F, Oztuzcu S, Yilmaz N, et al. The IL-33 gene is related to increased susceptibility to systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2016;36(4):579-84.
10. Latiano A, Palmieri O, Pastorelli L, Vecchi M, Pizarro TT, Bossa F, et al. Associations between genetic polymorphisms in IL-33, IL1R1 and risk for inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2013;8(4):e62144.
11. Wang X, Zhu YF, Li DM, Qin Q, Wang Q, Muhali FS, et al. Polymorphisms of ST2-IL18R1-IL18RAP gene cluster: a new risk for autoimmune thyroid diseases. *Int J Immunogenet* 2016;43(1):18-24.
12. Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol* 2014;31:31-7.
13. Li M, Li Y, Liu X, Gao X, Wang Y. IL-33 blockade suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol* 2012;247(1-2):25-31.
14. Choi YS, Choi HJ, Min JK, Pyun BJ, Maeng YS, Park H, et al. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. *Blood* 2009;114(14):3117-26.
15. Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009;183(8):5094-103.
16. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci* 2014;8:315.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

TUMJ Tehran University Medical Journal, October 2018; Vol. 76, No. 7: 446-451 Original Article

IL-33 polymorphism rs1929992 and its association with susceptibility to different pattern of multiple sclerosis

Mitra Jamali M.Sc.[1]
Mehdi Rostami Rad Ph.D.[2]
Gholamreza Anani Sarab Ph.D.[3]
Roya Mahdavi M.Sc.[4*]

1- Department of Immunology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
2- Department of Microbiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Immunology, Infectious Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.
4- Department of Immunology, School of Paramedicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

[*] Corresponding author: Laboratory of Research Center, Department of Medical Immunology, School of Paramedicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.
Tel: +98 56 32381607
E-mail: royamahdavi1986@gmail.com

Abstract

Received: 03 May 2018 Revised: 10 May 2018 Accepted: 07 Oct. 2018 Available online: 22 Oct. 2018

Background: Multiple sclerosis is the most common autoimmune demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Interleukin-33 (IL-33) is a cytokine with both pro-inflammatory and anti-inflammatory activities that implicated in the pathogenesis of some autoimmune diseases. The aim of this study was to determine single nucleotide polymorphism (SNP) of IL-33, rs1929992, in patient's gene with multiple sclerosis (MS) and investigation of this polymorphism with susceptibility to MS.

Methods: In this case-control study, peripheral blood samples were collected from 140 MS patients (patients in the Afzalipur Hospital in Kerman) and blood sample of 140 healthy subjects (people referred to the Blood Transfusion Organization) as a control group from March 2016 to January 2018. SNP at rs1929992 was determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method.

Results: There was significant difference between healthy control group and patient with multiple sclerosis in the frequency of genotypes. The frequency of AA genotype at rs1929992 was significantly higher in the MS group in comparison with healthy control subjects (P= 0.0001), whereas frequency of AG genotype was significantly higher in the control group as compared with MS group (P= 0.02). There was no significant difference between the MS patients and healthy control group in GG genotype. Moreover, the frequencies of AA genotype at SNP rs1929992 were significantly higher in patients with secondary progressive MS (SP-MS) and primary progressive MS (PP-MS) as compared with control group (P= 0.03). However, the frequencies of AG genotype was significantly lower in patients with relapsing-remitting MS (RRMS) in comparison to the healthy group (P= 0.01). In patients with RR-MS, PP-MS and SP-MS patterns, the frequencies of A allele was significantly higher than that in control group (P= 0.03, P= 0.01, P= 0.001). In patients with RR-MS, PP-MS and SP-MS pattern, the frequency of G allele was significantly lower than control group (P= 0.03, P= 0.01, P= 0.001).

Conclusion: The results of this study suggest that the SNP rs1929992 in IL-33 gene, may be associated with different pattern of MS susceptibility.

Keywords: interleukin-33, multiple sclerosis, polymorphism.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]