Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

Polymorphisms of T-cell immunoglobulin mucin Domain-1 Gene and its Association With rheumatoid arthritis

Farzad Alizadeh Mofrad*, Parsa Mohammad Jafari

Department of Science, Islamic Azad University of Urmia, Iran.
*Corresponding author; E-mail: Khashayarsha2500@gmail.com

Received: 26 December 2016 Accepted: 12 February 2017 First Published online: 17 January 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 February-March; 40(6):42-48

Abstract

Background: TIM-1, a member of the T cell immunoglobulin and mucin domain (TIM) gene family was implicated as a Rheumatoid arthritis susceptibility gene in previous studies. The aim of this study was to investigate the association of the genotype and allele frequencies of the TIM-1polymorphisms in patients with Rheumatoid arthritis.

Methods: PCR-RFLP (Polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism) & SSP-PCR (Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction) were used for investigating the presence of TIM-1 polymorphisms in 88 RA patients and 88 healthy controls.

Results: The genotype and allele frequency of TIM-1 polymorphisms were significantly different between the patient and controls. Significant association was observed between this polymorphisms (G<A1637، A<G1454 ،C<G416، G<A232) and the risk of Rheumatoid arthritis.

Conclusion: These results strongly suggest that 232A>G and -1637A>G polymorphism of the Tim-1 might be associated with susceptibility to RA.

Keywords: TIM-1, Polymorphism, Rheumatoid arthritis.

How to cite this article: Alizadeh Mofrad F, Mohammad Jafari P. [Polymorphisms of T-cell immunoglobulin mucin Domain-1 Gene and its Association With rheumatoid arthritis]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 February - March;40(6):42-48. Persian.

© 2019 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided

مقاله پژوهشی

پلی مورفیسم های ژن موسینی نوع یک سلول T و ارتباط آنها با بیماری آرتریت روماتوئید

فرزاد عالی زاده مفرد*، پارسا محمد جعفری

گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه، ارومیه، ایران.
*نویسنده مسئول؛ ایمیل: Khashayarsha2500@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۶ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۲۴ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۱۰/۲۷
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۷ بهمن و اسفند؛ ۴۰(۶):۴۲-۴۸

چکیده

زمینه: MIT-۱ یک عضو از ایمونوگلوبین های سلول های T و خانواده ژنی موسینی MIT می باشد که به عنوان یک ژن مستعد کننده آرتریت روماتوئید در مطالعات گذشته گزارش شده است. هدف از انجام این پژوهش ارتباط پلی مورفیسم های ژن MIT-۱ با میزان استعداد ابتلا به آرتریت روماتوئید در بیماران دچار آرتریت روماتوئید و افراد سالم بود.

روش کار: PCR-RFLP (Polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism) و (Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction) SSP-PCR به منظور بررسی حضور پلی مورفیسم های سکانس های ژن MIT-۱ در ۸۸ بیمار مبتلا به RA و ۸۸ سالم استفاده شد. از آزمون χ^2 برای بررسی فراوانی ژنوتیپ افراد و رابطه آن با بیماری آرتریت روماتوئید استفاده گردید. P<۰/۰۵ معنی دار محسوب شد.

یافته ها: فراوانی پلی مورفیسم های ژن MIT-۱ میان دو گروه مبتلا به RAو کنترل متفاوت بود و ارتباط معنی داری میان این پلی مورفیسم ها و خطر ابتلا به بیماری RA دیده شد.

نتیجه گیری: این نتایج نشان داد که ممکن است پلی مورفیسم های232A>G و 1637A>G- ژن TIM-1 با استعداد ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید در ارتباط باشد.

کلید واژه ها: MIT-۱، پلی مورفیسم، آرتریت روماتوئید

نحوه استناد به این مقاله: عالی زاده مفرد ف، جعفری پ م. پلی مورفیسم های ژن موسینی نوع یک سلول T و ارتباط آنها با بیماری آرتریت روماتوئید. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۷؛ ۴۰(۶):۴۲-۴۸

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

آرتریت روماتوئید (AR یا diotamuehR sitirhtra) یک بیماری سیستمیک و مزمن می باشد. این بیماری در میان بیماری های روماتیسمی تقریباً جزو شایع‌ترین بیماری های التهابی می باشد. به طوری که براساس بررسی های صورت گرفته این بیماری یک درصد جمعیت جهان را درگیر کرده است. البته میزان شیوع این بیماری به نقل از انجمن روماتولوژی در ایران، از رده جهانی پایین‌تر است و از هر ۱۰ هزار تن ۳۶ تن به این بیماری مبتلا می‌شوند. میزان شیوع با بالا رفتن میزان سن در انسان افزایش می یابد. شروع بیماری آرتریت روماتوئید در دهه های چهارم و پنجم زندگی شایعتر است (۳،۲،۱) و در ۸۰ درصد از بیماران، بین سن ۳۵ تا ۵۰ سالگی پدیدار می شود. بررسی های خانوادگی نشانگر استعداد ژنتیکی در ابتلا به این بیماری در خویشاوندان درجه یک - آنها (که بیماری آنها همراه با وجود آنتی بادی فاکتور روماتوئید یا لاتکس است) به میزان ۴ برابر بیشتر از افراد بدون پیشینه خانوادگی می باشد (۶،۵،۴). سفتی صبحگاهی مفصل‌ها، تورم مفصل، صدمه به رگهای خونی و بافتی، درد مفصل و ناتوانی و خستگی از نشانه‌های بروز این بیماری می باشد. علت دقیق AR ناشناخته است ولی در ایجاد این بیماری ایمنی سلولی و ایمنی هومورال هر دو نقش دارند. از جمله علل احتمالی این بیماری عفونت ها را ذکر کرده اند. در همین زمینه باکتری ها، مایکوباکتری‌ها، مایکو پلاسما و حتی ویروس‌ها به عنوان عوامل مسبب تحت بررسی قرار گرفته‌اند (۷،۸،۹). از جمله ژن های مرتبط با بیماری AR می توان به خانواده MIT (mucin miamod T-llec nilubolgonummi dna) اشاره کرد. که نمونه ایی از مولکول‌های نقاط وارسی ایمنی شناخته می شوند (۱۰،۱۱،۱۲). گلیکوپروتئین‌های خانواده MIT از موج پپتید، منطقه گذر غشایی، دومن موسین، دومن ایمونوگلوبین و دومن سیتوپلاسمیک تشکیل شده‌اند. در پژوهش‌های گوناگون ارتباط چندین ژن به ویژه ژن موسینی نوع یک سلول T (MIT-۱ یا ۱ nicum miamod T-llec nilubolgonummi)، با بیماری AR شناسایی شده است و بر روی لنفوسیت های $DCT۴^{+}$ تمایز یافته با سلول های hT۲، بروز می‌یابد و به عنوان یک محرک کمکی برای فعال شدن این سلولها عمل کرده و نقش مهمی در تنظیم و عملکرد سلول های hT۲ و سایتوکاین‌های مرتبط دارد (۱۵،۱۴،۱۳). پژوهش‌ها نشان می‌دهند که بیان MIT-۱ به صورت چشم گیری در بیماران مبتلا به AR افزایش می‌یابد و پلی مورفیسم‌های این ژن می‌توانند به عنوان عامل موثری در استعداد ابتلا به AR در بیماران عمل کنند (۹،۶،۵). با این وجود تا کنون پژوهشی در ایران در مورد ارتباط این ژن با بیماری AR انجام نشده است. بنابراین هدف از انجام این پژوهش، بررسی ارتباط برخی از پلی مورفیسم‌های (۱۶۳۷A>G- ،۱۴۵۴A<G- ،۴۱۶C<G- و ۲۳۲G<A-) ژن MIT-۱ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید می باشد

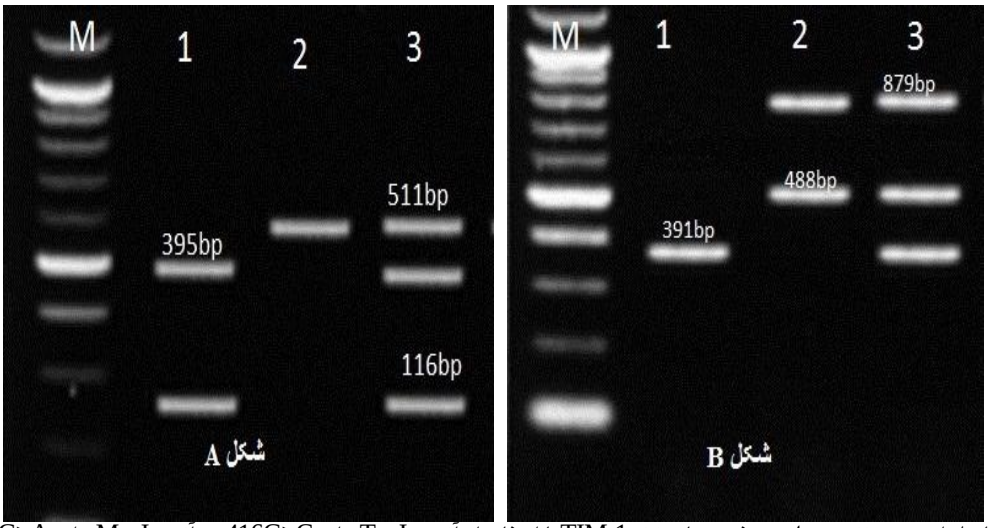
روش کار

پژوهش از نوع مورد-شاهدی می باشد. این پژوهش بر روی ۸۸ فرد مبتلا به بیماری AR و ۸۸ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد. در افراد سالم (کنترل) تلاش شد که از نظر جنسیت و سن با گروه بیماران همخوانی داشته و هیچ گونه پیشینه خانوادگی بیماری AR تا سه نسل پیشین را نداشته باشند. در ادامه پس از کسب رضایت از افراد مورد بررسی، ۵ میلی لیتر خون محیطی از آنها گرفته شد که ۱/۵ میلی لیتر با ماده ضد انعقاد EDTA (با غلظت ۰/۵ مولار) جهت استخراج AND سلولی با استفاده از کیت استخراج DNA (Genet Bio) استخراج شد. برای بررسی پلی مورفیسم‌های مورد نظر و مشخص شدن ژنوتیپ های افراد مورد پژوهش، ابتدا قطعه های در برگیرنده ای ناحیه رمز گذار MIT-۱ با به کارگیری از آغازگرهای اختصاصی طراحی شده بودند (جدول ۱)، تکثیر گردیدند. در ادامه محصولات PCR از نظر وجود پلی مورفیسم های MIT-۱ با روش RFLP-PCR و با بهره گیری از آنزیم برشی Pst1 (Fermentas، آمریکا) که آلل‌های پلی مورفیسم را برش می دهد مورد بررسی قرار گرفت. ارزیابی پلی مورفیسم های (232A>G-)و (1637A>G- با استفاده از روش SSP-PCR و برای ارزیابی پلی مورفیسم های (1454G>A- و (416G>C- از روش RFLP-PCR استفاده شد. واکنش PCR در ۳۵ سیکل در حجم ۲۵ میکرولیتر که دارای، یک میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای رفت و برگشت، ۳ میکرولیتر DNA، ۷ میکرولیتر H_2O و ۱۳ میکرولیتر MasterMix (Ampliqon دانمارک) با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Giagen آلمان) به قرار زیر انجام شد: واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۳ دقیقه و سپس، ۳۵ چرخه طیف دمایی به ترتیب زیر تکرار گردید: دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ثانیه جهت واسرشت سازی دو رشته DNA، اتصال پرایمرها به مدت ۳۰ ثانیه در ۵۵ درجه سانتی گراد، طویل سازی به مدت ۱ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد و گسترش نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. محصولات PCR توسط آنزیم‌های محدود الاثر TaqI و MspI (فرمتاز فرانسه) مورد هضم قرار گرفتند و الکتروفورز روی ژل آگارز ۲ درصد برای مشاهده قطعات حاصل هضم آنزیمی انجام شد. با توجه به موقعیت هضم آنزیمی الگوهای گوناگون و باندهای گوناگون، ژنوتیپ ها بر روی ژل الکتروفورز دیده شدند (شکل ۱). برای بررسی اختلاف میان توزیع ژنوتیپی در دو گروه مبتلا و کنترل، آزمون آماری کای دو

مورد استفاده قرار گرفت و همچنین RO (sddO oitar) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد جهت تخمین ارتباط میان ژنوتیپ های گوناگون پلی‌مورفیسم های ۱۴۵۴A<G،-۱۶۳۷A>G -۴۱۶C<G، -۲۳۲G<A- با خطر ابتلای به بیماری AR ارزیابی گردید. در همه محاسبات ، P<۰/۰۵ به عنوان شاخص ارتباط معنی دار میان ژنوتیپ ها با بیماری AR مد نظر قرار گرفت. توزیع ژنوتیپ و آلل این پلی مورفیسم ها در معادله Hardy–Weinberg می باشد.

یافته ها

یافته‌های آزمایشگاهی در کنار داده های مربوط به دو گروه بیمار و کنترل بیانگر تفاوت معنی داری میان سن (P=۰/۶۷۰) و جنس (P=۰/۵۴۸) در دو گروه (بیمار و کنترل) نبود که نشان دهنده همسان سازی متغیرها مورد بررسی در این پژوهش می‌باشد. تعیین ژنوتیپ ها و آلل‌ها در هر دو گروه بیمار و کنترل به طور موفقیت آمیزی انجام شد. فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت AG نسبت به ژنوتیپ های AA,GG ناحیه پلی مورفیسم -۲۳۲A>G، در دو گروه دارای اختلاف معنی‌داری بود (P<۰/۰۱) OR=۱/۸۰۹)) (جدول۲). این یافته‌ها نشان داد که دارندگان ژنوتیپ هتروزیگوت AG خطر بیشتری برای ابتلا به AR در مقایسه با ژنوتیپ های هوموزیگوت این پلی مورفیسم دارند. همچنین آلل A پلی مورفیسم -۲۳۲A>G- دارای شیوع تقریبا بیشتری نسبت به آلل G در بیماران بود (P<۰/۰۱) OR=۳/۶۵۲)) که می تواند نشان دهنده ارتباط این آلل با افزایش خطر ابتلا به بیماری AR باشد (جدول۳). در محاسبه توزیع فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت AG در مقایسه با ژنوتیپ‌های هوموزیگوت AA+GG پلی مورفیسم -۱۴۵۴A<G در دو گروه، ارتباط معنی داری دیده نشد (P>۰/۰۵) OR=۰/۶۳۵)) (جدول۲). همچنین تفاوت معنی داری در فراوانی آلل G/A ناحیه -۱۴۵۴A<G در دو گروه دیده نشد (P>۰/۰۵) OR=۱/۱۴۳)) (جدول۳). این در حالی بود که فراوانی ژنوتیپ های پلی مورفیسم -۱۶۳۷A>G در بیماران به مراتب کمتر از گروه کنترل بود و تفاوت معنی داری را نشان می دادند (P<۰/۰۱) OR=۱/۹۷۶)) (جدول۲). همچنین فراوانی آلل G/A ناحیه -۱۶۳۷A>G در بیماران شایعتر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۱,OR=۱/۶۷۶) (جدول۳). برخلاف میزان فراوانی پلی مورفیسم -۱۶۳۷A>G، فراوانی ژنوتیپ های پلی مورفیسم -۴۱۶G>C در بیماران نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد (p>۰/۰۵) OR=۱/۹۱۵)) (جدول۲). همچنین فراوانی آلل G/C ناحیه -۴۱۶G>C در بیماران به AR نیز تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشت (p>۰/۰۵) OR=۱/۲۶۲)) (جدول۳). در ادامه با ارزیابی هاپلوتایپ‌های در بیماران و گروه کنترل، یافته‌ها بیانگر این بود که در میان تمام هاپلوتایپ ها موجود، هاپلوتایپ های AAGA,GAGG,AACG و هاپلوتایپ GAGA در هیچ کدام از دو گروه بیمار و کنترل تشخیص داده نشدند. ولی هاپلوتایپ های AGGA،AGCA و ACGC در بیماران نسبت به گروه کنترل دارای تفاوت معنی داری بودند (OR=95% CI)>1)(P<۰/۰۱) χ^2=۸/۲۰)). این یافته‌ها بیانگر احتمال ارتباط هاپلوتایپ های AGCA،AGGA و ACGC با خطر ابتلا به آرتریت روماتوئید در این پژوهش می باشد (P<۰/۰۱).



شکل ۱. نتایج حاصل از تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم های ژن TIM-1 با استفاده از آنزیم TaqI برای -416G>C و آنزیم MspI برای -1454G>A با روش PCR-RFLP. (A) ژنوتیپ‌های -416G>C M: مارکر50bp، 1: ژنوتیپ CC، ۲: ژنوتیپ GG، ۳: ژنوتیپ CG(B). ژنوتیپ های -1454G>A ژنوتیپ AA ۲: ژنوتیپ GG ۳: ژنوتیپ GA .

جدول ۱. پرایمرهای سکانس پلی مورفیسم های ژن TIM-1دراین پژوهش

پلی مورفیسم	ردیف پرایمر		دما(°C)
-۴۱۶G>C	F	GCATGTTGTACAGGAGCATGA	۶۵
	R	GCAGACAGGCTGGTTGGTACC	
-۱۶۳۷A>G	F1	CTTCCAGGTTCAAGCAATTCTTCTA	۶۰
	F2	CATCTTGCCTTGTTCATTTAGC	
	R	AATCGGGCTGTTGACTTCTGCT	
-۲۳۲A>G	F1	TCAGGGGCTGTTTCTGTGGA	۵۹
	F2	TCAGGGGCTGTTTCTGTGGG	
	R	CATCTTGCCTTGTTCATTTAGC	
-۱۴۵۴G>A	F	CAGGTTGGTCTCAAACTCCTT	۵۸
	R	TTCCAAGGAGGCAGTGGTGG	

جدول ۲: مقایسه فراوانی ژنوتایپ در گروه کنترل و بیمار

پلی مورفیسم	ژنوتایپ	کنترل(درصد)	بیمار(درصد)	χ^2	P-value	OR(95% CI)
-۱۴۵۴G>A	AA	۲۷(۲۸/۹) ۷۱(۷۴/۲)	۲۶(۲۸/۸)	۰/۶۳	>۰/۰۵	۰/۶۳۵(۰/۲۳-۱/۷۳۳)
	GG+AG		۷۶(۷۷/۵)			
-۴۱۶G>C	CC	۳۴(۲۸/۹) ۵۵(۶۲/۰)	۳۹(۳۹/۵)	۱/۵۵	>۰/۰۵	۱/۹۱۵(۰/۸۸۲-۴/۱۵۵)
	GG+GC		۸۰(۶۷/۸)			
-۲۳۲A>G	AG	۸۳(۶۱/۴)	۴۹(۲۹/۰)	۱۰/۴۸	<۰/۰۱	۱/۸۰۹(۱/۲۶۲-۲/۵۴۹)
	GG+AA	۴۲(۳۲/۱)	۵۲(۴۰/۰)			
-۱۶۳۷A>G	AG	۴۷(۲۶/۱)	۷۷(۶۰/۳)	۲۶/۴۳	<۰/۰۱	۱/۹۷۶(۰/۱۶۳-۲/۳۵۸)
	GG+AA	۲۷(۲۰/۴)	۵۸(۳۷/۰)			

* وجود اختلاف معنی دار

جدول۳: فرکانس آلل در گروه کنترل و بیمار

پلی مورفیسم	آلل	کنترل(درصد)	بیمار(درصد)	χ^2	P-value	OR(95% CI)
-۱۴۵۴G>A	G	۲۹(۱۷/۱)	۳۳(۱۸/۲)	۱/۹۱۰	>۰/۰۵	۱/۱۴۳(۰/۸۸-۱/۴۸۵)
	A	۱۰۰(۸۱/۰)	۹۶(۷۸/۰)			
-۴۱۶G>C	G	۷۷ (۴۰/۲)	۹۸(۴۴/۵)	۰/۹۰۲	>۰/۳۴۸	۱/۲۶۷(۰/۷۷۲-۲/۰۷۸)
	C	۸۹(۶۵/۷)	۷۲(۵۶/۲)			
-۲۳۲A>G	A	۸۹(۵۰/۵)	۷۸(۴۸/۵)	۰/۱۴	<۰/۰۱	۳/۶۵۲(۱/۳۳۰-۱۰/۰۳۰)
	G	۹۱(۳۹/۰)	۹۹(۴۴/۰)			
-۱۶۳۷A>G	A	۶۲(۲۷/۵)	۹۹(۶۱/۱)	۲۱/۷۱	<۰/۰۱	۱/۶۷۶(۱/۰۵۵-۲/۶۶۲)
	G	۸۸(۵۹/۹)	۷۵(۳۹/۵)			

* وجود اختلاف معنی دار

بحث

آرتریت روماتوئید یک بیماری مزمن است که موجب تورم و درد در برخی از مفصل های بدن به ویژه مفاصل کوچک دست می شود. بیماری روماتیسم مفصلی جزو آن دسته از بیماری های انسانی است، که به آنها بیماری های خود ایمنی (Autoimmune disease) می گویند (۱۶،۱۷). پروتئین های TIM عامل موثری در تعیین سرنوشت، تمایز سلول های T و همچنین دارای نقش موثری در بیماری های چون آلزایمر (MS)، ایدز (HIV) و ویروس‌های نقص ایمنی میمونی(Simian immunodeficiency viruses یا SIV) می باشند. TIM-1 یکی از خانواده های ژنی می باشد که به عنوان پذیرنده سلولی ویروس هپاتیت A در انسان و میمون شناخته می شوند (۱۹،۱۸). از آنجایی که تا کنون ارتباط پلی مورفیسم‌های ژن۱-MIT در استعداد ابتلا به آرتریت روماتوئید در ایران صورت نگرفته بود، در این پژوهش به منظور ارتباط میان پلی مورفیسم های ۱۴۵۴A<G، ۱۶۳۷A>G-، ۴۱۶C<G- و ۲۳۲G<A- ژن۱-MIT با استعداد ابتلا به آرتریت روماتوئید، فراوانی شیوع این پلی مورفیسم ها در دو گروه بیمار و کنترل مورد ارزیابی قرار گرفت. در این پژوهش، فراوانی ژنوتیپ‌های هتروزیگوت AG در برابر ژنوتیپ‌های هوموزیگوت AA+GG نواحی ۱۶۳۷- و ۲۳۲- در گروه بیمار به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود. به عبارت دیگر افرادی که دارای ژنوتیپ هتروزیگوت AG (سکانس های ۱۶۳۷- و ۲۳۲-) هستند شانس ابتلا بیشتری به AR را نشان می دادند. همچنین آلل A سکانس های 1637- و ۲۳۲- در گروه بیمار فراوانی بیشتری را نشان می دادند. در نتیجه خطر ابتلا به AR در افراد دارای آلل A به میزان بیشتری از افراد فاقد این آلل بود. که بیانگر نقش حفاظتی آلل G در این بیماری بود. یافته-های Chae و همکاران نیز بیانگر فراوانی ژنوتیپ و آلل ۱۶۳۷- در

بیماران مبتلا به RA در گروه بیمار در جمعیت کره می باشد (۲۰). همچنین Xu و همکاران نیز فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت AG نواحی ۱۶۳۷- و ۲۳۲- را نسبت به ژنوتیپ‌های هوموزیگوت GG+AA در بیماران RA در جمعیت چین معنادار گزارش کردند. ولی تفاوت معناداری را در میان آلل A/G در دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نکردند (۲۱). این در حالی بود که یافتهای ما در این پژوهش برخلاف یافتهای ایکس یو و همکاران، بیانگر ارتباط احتمالی آلل A ناحیه ۲۳۲- با بیماری RA بود. وجود یافتهای متفاوت در این گزارش و گزارش ذکر شده را می توان، به دلیل تفاوت های ژنتیکی، تاثیر عوامل محیطی، تفاوت در حجم نمونه ها دانست. از سوی دیگر تفاوت قابل توجهی از ژنوتیپ ها و آلل ها ناحیه ۱۴۵۴- و ۴۱۶- در دو گروه دیده نشد. Mosaad و همکاران نیز به یافته‌های مشابهی پس از ارزیابی‌ارتباط میان پلی مورفیسم ۱۴۵۴- با بیماری RA در جمعیت مصر دست یافتند، آنها هیچ گونه ارتباطی میان ژنوتیپ و آلل ناحیه ۱۴۵۴G>A- در دو گروه بیمار و کنترل گزارش نکردند (۲۲). Chae و همکاران در کره (۲۰) و همچنین Xu و همکاران در کشور چین نیز سکانس‌ها ۱۴۵۴G>A- و ۴۱۶G>C- را با افزایش خطر ابتلا به RA مرتبط نشان ندادند (۲۱). بنابراین ارتباط پلی مورفیسم‌های ژن TIM-1 در استعداد ابتلا به RA، به عوامل گوناگونی همچون تفاوت های ژنتیکی و جغرافیایی، تاثیر بر هم کنش این پلی مورفیسم ها با سایر عوامل ژنتیک و عوامل محیطی بستگی داشته و باید مد نظر قرار گیرد. در نتیجه هم راستا با پژوهش های سایر پژوهشگران پیشنهاد می شود که مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با تاثیر ژن TIM-1 با بیماری RA مورد بررسی بیشتر قرار گیرد تا با شناخت مکانیسم-های ایجاد این بیماری بتوان به راه‌های پیشگیری، جلوگیری از عود بیماری، آسیب‌شناسی بیماری، غربالگری افراد مستعد و استفاده از راه کارهای مناسب درمانی به منظور شناخت بیشتر مکانیسم‌های ایجاد کننده این بیماری پرداخت.

نتیجه گیری

این نتایج نشان داد که پلی مورفیسم های۲۳۲A>G- و ۱۶۳۷A>G- ژن TIM-1 ممکن با استعداد ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید در ارتباط باشند.

قدردانی

با سپاس فراوان از کلیه بیماران و دیگر گرامیانی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند.

منابع مالی

تمام هزینه طرح توسط اعضای گروه تامین اعتبار شد.

References

1. Rubina N S, Mubeen M A, Kiran N, Vijay P, Asma butool S, Uddin I. Phytochemical Screening and in-vitro Anti-Inflammatory Activity of Methanolic Extract of Sterculia foetida L. *OSR-JPBS* 2016; **11**(2): 28-34.
2. Joanna L, Giles M, Choy E, Carmen N, Berg D, Paul B, et al. Functional Analysis of a Complement Polymorphism (rs17611) Associated with Rheumatoid Arthritis. *J Immunol* 2015; **8**: 25-32. doi: 10.4049/jimmunol.1402956
3. Wang X, Tian H J, Yang H K, Wanyan P, Peng Y J, Yang T. Meta-analysis: cycle oxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteo arthritis and rheumatoid arthritis. *Lww* 2011; **23**(10): 876-880. doi: 10.1097/meg.0b013e328349de81
4. Singh S, Jasvinder A, Noorbaloochi CH, Cullis SH, Tucker T, Christensen M, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2015; **386**(14): 258-265. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61704-9
5. Abhishek N, Parveen S, Vishnupriya V, Gayathri R. Treatment Models for Rheu matoid Arthritis- A Review. J Pharm *Sci & Res* 2016; **8**(6): 520-524.
6. Aletaha D T, Neogi A J, Silman J, Funovits D T, Felson C O, Bingham N S, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria. American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 2569-2581.
7. Amy M, Wasserman W. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Aafp* 2011; **84**(11): 1245-1252.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman A J, Funovits J, Felson D T, Bingham CO III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**(9): 1580-1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
10. van Herwaarden N, den Broeder A A, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma J W, van Vollenhoven RF, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *BMJ* 2014; **9**(9): 104-155. doi:10.1002/14651858.

11. Singh J A, Furst D E, Bharat A, Curtis J R, Kavanaugh A F, Kremer J M. "2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying ant rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *ACR* 2012; **64**(5): 258-265. doi: 10.1002/acr.21641
12. Li Z, Ju Z, Frieri M. The T-cell immunoglobulin and mucin domain (Tim) gene family in asthma, allergy, and autoimmunity. *Ingentaconnect* 2013; **34**(1): 21-26. doi: 10.2500/aap.2013.34.3646
13. Wu QW, Hu L, Cai P, Li Y. Association analysis of TIM-1 -232G > A and 5383_5397 insertion/deletion polymorphisms with childhood asthma and total serum immunoglobulin E levels in middle China. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; **19**(2): 146-153.
14. Mou Z, Shi J, Tan Y, Xu R. Association between TIM-1 gene polymorphism and allergic rhinitis in a Han Chinese population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; **20**: 3-8.
15. Kuchroo V K, Umetsu D T, DeKruyff R H, Freeman G J. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol* 2003; **3**(6): 454-462.
16. Smolen J S, Landewe R, Breedveld F C, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 964-975.
17. Gramling A, James R , O'Dell MD. Initial management of rheumatoid arthritis. *Jrheum* 2012; **38**(2): 11-25. doi: 10.1016/j.rdc.2012.05.003
18. Yeung M Y, McGrath M, Najafian N. The emerging role of the TIM molecules in transplantati on. *Am J Transplant* 2011; **11**(10): 2012-2019. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03727.x
19. Ohta K, Ichinose M, Nagase H. Japanese guideline for adult asthma. *Allergology* 2014; **63**(3): 293-333. doi: 10.2332/allergolint.14-rai-0766
20. Chae S C, Park Y R, Song J H. The polymorphisms of Tim-1 promoter region are associated with rheumatoid arthritis in a Korean population. *Immunogenetics* 2005; 56-69. doi: 10.1007/s00251-004-0743-5
21. Xu J R, Yang Y, Liu X M, Sun J Y, Wang J Y. Polymorphisms of the TIM-1 gene is associated with rheumatoid arthritis in the Chinese Hui minority ethnic population. *GMR* 2012; **11**(1): 61-69. doi: 10.4238/ 2012.january.9.7
22. Mosaad Y M, El-Bassiony S R, El-Ghaweet A E, Elhindawy M M, El-Deek B S, Sultan W A. TIM-1 rs41297579 G>A (-1454) and TIM-4 rs7700944 gene polymorphism as possible risk factor for rheumatoid arthritis: Relation to activity and severity. *Wiley* 2015; **42**(4): 55-65. doi: 10.1111/iji.12201