ارتباط پلی مورفیسم ژن پروموتور اینترلوکین ده با پیش اگهی عفونت ناشی از ویروس هپاتیت B

ابراهیم کلانتر[۱]، آمیتیس رمضانی[۲]،سودابه حسینی[۱]، آرزو آقاخانی[۳] ، نادر زرین فر[۴] ، محمد بنی فضل[۵]، قربان دیری[۶] ، آرش روضه ای[۷]،امیر آریامند[۷] ،لطیف گچکار[۸]،علی اسلامی فر[۳] و معصومه صوفیان[۹]*

۱. دکترای علوم ازمایشگاهی، مربی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار انستیتو پاستور ایران
۳. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران
۴. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک
۵. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
۶. پزشک عمومی، سرپرست انتقال خون اراک، مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون تهران
۷. کارشناس میکروبیولوژی، آزمایشگاه قلهک
۸. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۹. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار مرکز تحقیقات سل و عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اراک

* **نشانی برای مکاتبه:** اراک ،میدان ولیعصر، بخش عفونی ، تلفن:۰۸۶۱۲۲۴۱۴۱۱ ، ma_sofian@yahoo.com

دریافت مقاله: مرداد نود پذیرش برای چاپ: مهر نود

چکیده

سابقه و هدف: *فاکتورهای محیطی و ژنتیک میزبان از عوامل مهم در تعیین پیش اگهی عفونت هپاتیت B (HBV) هستند. یکی از این عوامل ژنتیکی پلی مورفیسم نواحی تنظیم کننده ژن های سیتوکاین ها می باشد. مطالعات گزارش کرده اند که single-nucleotide polymorphisms (SNP) ناحیه ژن پروموتور IL-10 در تعیین پیش اگهی عفونت ویروس هپاتیت B نقش دارد. این مطالعه ارتباط پیش اگهی عفونت هپاتیت B با پلی مورفیسم ژن پروموتور IL-10 را ارزیابی می نماید.*

روش کار: *۱۲۷ بیمار شامل ۳۰ فرد بهبود یافته از هپاتیت B ، ۳۴ فرد کریر مزمن و ۳۲ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B و ۳۱ نفر نیز گروه کنترل شامل اهداکنندگان خون مرکز انتقال خون اراک در این مطالعه وارد شدند. سه پلی مورفیسم biallelic نواحی -819,-592,-1082) در ناحیه ژن پروموتور IL-10 توسط روش PCR و سپس سکوانسینگ مورد بررسی قرار گرفتند.*

یافته ها: *اختلاف معنی داری بین گروه های هپاتیت مزمن،هپاتیت بهبود یافته، ناقلین سالم و کنترل سالم از نظر ژنوتایپ و هاپلوتایپ های ناحیه پروموتور ژنIL-10 در محل های 819- ,1082، 592- وجود نداشت.بهرحال شیوع ژنوتایپ A/A-592 و ژنوتایپ IL-10-819 T/T در بیماران بهبود یافته بیشتر بود درحالیکه ژنوتایپ IL-10-1082 G/G در گروه عفونت مزمن HBV با شیوع بیشتری مشاهده گردید. هاپلوتایپ های GCC/GCC و GCC/ACC به طور معنی داری در افراد anti-HBe مثبت شایع تر بودند.*

نتیجه گیری: *به نظر می رسد پلی مورفیسم ژنتیکی ژن پروموتور IL-10 با پیش اگهی عفونت هپاتیت B مرتبط نباشد. بهرحال بیماران دارای هاپلوتایپ های high and intermediate producer اینترلوکین ۱۰ بیش از افراد دارای هاپلوتایپ های low producer توانایی ایجاد anti-Hbe را دارند.*

واژگان کلیدی : عفونت هپاتیت B، هاپلوتایپ ، ژن IL-10، ژنوتایپ

مقدمه

ویروس هپاتیت B ، ۴۰۰ میلیون نفر را در دنیا آلوده کرده و عامل سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار می باشد(۱). پیش اگهی عفونت HBV در افراد مختلف متفاوت است و از هپاتیت برق آسا تا فرم های بهبودیافته متغیر می باشد.زمانی که عفونت HBV در دوران بزرگ سالی کسب شود اغلب بهبود می یابد و تنها در ۵ تا ۱۰٪ موارد به سمت عفونت مزمن خواهد رفت(۲،۳).

در حال حاضر علت اینکه چرا برخی عفونت های HBV به سمت هپاتیت مزمنB (CHB) پیش می روند به خوبی شناخته نشده است.به نظر می رسد عوامل ژنتیکی در این مورد دخیل باشند. یکی از این عوامل پلی مورفیسم نواحی تنظیم کننده ژن های سیتوکاین ها می باشد که می تواند شدت بیماری و پیشرفت آن را به سمت فرم های مزمن تعیین نماید. اخیرا بر نقش پلی مورفیسم چندین سیتوکاین که پاسخ ایمنی میزبان را کنترل می کنند در تعیین پیش اگهی عفونت HBV تاکید شده است که این موتاسیون ها می توانند در تولید سیتوکاین های متفاوت دخیل باشند(۴).

اینترلوکین ۱۰ (IL-10) یک سیتوکاین تنظیم کننده سیستم ایمنی است که توسط سلول های T-helper 2 (Th2) تولید می شود. این سیتوکاین دارای فعالیت ضد التهابی از طریق مهار سنتز سیتوکاین هایی مانند اینترلوکین ۶ ، اینترلوکین ۸، اینترلوکین ۱۲ و TNF الفا از ماکروفاژهای فعال و اینترفرون گاما از سلولهای T می باشد و نقش اساسی در تنظیم پاسخ ایمنی سلولی در عفونت HBV را به عهده دارد(۵).

ساخته شدن اینترلوکین ۱۰ به طور عمده توسط سه-single nucleotide polymorphisms (SNP) در موقعیت های ۱۰۸۲- (rs1800896, A/G) ، ۸۱۹-(rs1800871, T/C) و ۵۹۲- (rs1800872, A/C) در ناحیه شروع ترنس کریپشن کنترل می شود که موتاسیون در این نواحی موجب پلی مورفیسم ژن IL-10 می گردد(۶،۷). این سیتوکاین در حساسیت به واکنش های التهابی، پاسخ به واکسیناسیون HBV ، میزان تغییر وضعیت سرولوژی HBeAg در ناقلین HBV و کارسینوم کبد وابسته به HBV نیز نقش مهمی را ایفا می نماید(۱۰-۸).

سطوح IL-10 در نتیجه پلی مورفیسم ناحیه پروموتور این ژن می تواند متغیر باشد. هاپلوتایپ GCC (۱۰۸۲-)، مقادیر بالای IL-10 را تولید می کند در حالیکه هاپلوتایپ ACC (۵۹۲-)، مقادیر متوسط و هاپلوتایپ ATA (۸۱۹-) مقادیر کم IL-10 را تولید می نماید(۱۱،۱۲).

مطالعات بر روی پلی مورفیسم IL-10 در عفونت HBV نتایج متناقضی را نشان داده به طوریکه در برخی مطالعات ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم این ژن و پیش اگهی عفونت HBV مشاهده شده در حالیکه سایر مطالعات هیچ ارتباطی را نشان نداده اند(۴ و ۱۵-۱۳).

با توجه به نظرات متناقضی که در این مورد وجود دارد و اینکه تا به حال در ایران مطالعه ای در این زمینه صورت نگرفته است بر ان شدیم تا ارتباط پیش اگهی عفونت هپاتیت B را با پلی مورفیسم ژن پروموتور IL-10 تعیین نماییم.

روش کار

این تحقیق تحلیلی از نوع مورد – شاهدی روی ۳ گروه بیماران مبتلا به هپاتیت B ، ۳۰ فرد بهبود یافته از هپاتیت B ، ۳۴ فرد ناقل مزمن ، و ۳۲ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B ، در شهر اراک و ۳۱ نفر نیز گروه کنترل شامل اهداکنندگان خون مرکز انتقال خون اراک صورت گرفت. پس ازاخذ رضایت نامه و تکمیل فرم اطلاعاتی شامل مشخصات دموگرافیک از افراد،نمونه خون گرفته شد. این پروژه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک مورد تایید قرار گرفت.

HbsAg ، anti-HBs وanti-HBc توسط روش الایزا با استفاده از کیت (Hepanostika bioMerieux, Boxtel, Netherlands) و anti-HBeوHBeAg با استفاده از کیت (Radim, Barcelona, Spain) و anti- HCV با استفاده از کیت (Biorad, Segrate, Italy) بررسی شد.

استخراج DNA ژنومیک توسط کیت QIAamp blood kit (Qiagen, Hilden, Germany)انجام گرفت. سپس با استفاده از PCR ، ناحیه پروموتور ۵۹۲- ، ۸۱۹- و ۱۰۸۲- تکثیر شد. پروتکل PCR شامل مرحله اولیه denaturation (۹۴ درجه ۵ دقیقه) و متعاقب ان ۳۵ سیکل denaturation (۹۴ درجه ۳۰ ثانیه) ،annealing (۶۵ درجه ۳۰ ثانیه) و extension (۷۲ درجه ۳۰ ثانیه) بود. این مراحل با extension نهایی در ۷۲ درجه ۱۰ دقیقه تکمیل شد. پرایمرها برای ناحیه ۵۹۲-، ناحیه ۸۱۹- و ناحیه ۱۰۸۲- به صورت زیر بودند:

IL-10-1082 F: 5-CTCGCTGCAACCCAACTGC-3
R: 5-TCTTACCTATCCCTACTACTTCC-3
IL-10-819 F: 5-TCATTCTATGTGCTGGAGATGG-3
R: 5-TGGGGGAAGTGGGTAAGAGT-3
IL-10-592 F: 5-GTGAGCACTACCTGACTAAGC-3
R: 5-CCTAGGTCACAGTGACGTGG-3

محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ حاوی اتیدیوم بروماید الکتروفورز شد و در زیر نور ماورای بنفش ارزیابی شد. سپس محصولات PCR توسط کیت تخلیص محصول PCR, (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) خالص شده و برای بررسی SNP و موتاسیون های این ناحیه با استفاده از ABI sequencer سکوانس شدند.

یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۶ و آزمونهای اماری t و تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی داری اختلافات روی P<۰/۰۵ قرار داده شد. odds ratio (OR) که احتمال وجود یک ژنوتایپ یا هاپلوتایپ خاص را نشان می دهد و ضریب اطمینان ۹۵ ٪(CI% 95) محاسبه گردیدند.Logistic regression analysis برای تعیین همراهی یک ژنوتایپ یا هاپلوتایپ خاص با پیش اگهی عفونت HBV استفاده شد.

یافته ها

۹۶ بیمار شامل ۵۸ مرد و ۳۸ زن با سن متوسط ۱۱±۳۲/۲ سال در این مطالعه وارد شدند. این افراد در ۳ گروه ۱: افراد بهبود یافته از عفونت HBV (۳۰ نفر با anti-HBs و anti-HBc مثبت و HBsAg منفی) با متوسط سن ۱۱±۴۳/۴ سال، ۲: ناقلین سالم[۳۴ نفر، (+) HBsAg بیش از ۶ ماه با سطوح طبیعی ترانس امینازها] با متوسط سن ۱۱±۳۸/۴ سال، ۳: مبتلایان به هپاتیت مزمنB [۳۲ نفر، (+) HBsAg بیش از ۶ ماه با سطوح افزایش یافته ترانس امینازها(بیشتر یا مساوی ۲ برابر طبیعی) یا (+) HBsAg بیش از ۶ ماه با علائم هپاتیت مزمنB در بیوپسی کبد] با متوسط سن ۱۱±۳۸/۶ سال و همچنین ۳۱ فرد سالم به عنوان شاهد با میانگین سنی ۹/۹۴±۳۶/۵۷ سال در مطالعه وارد گردیدند.

گروه ۲ و ۳ مجموعا در یک گروه تحت عنوان گروه دارای عفونت تداوم یافته HBV (persistent group) قرار گرفتند و با گروه ۱ از نظر پلی مورفیسم ناحیه پروموتور ژن IL-10 مقایسه شدند.

اختلاف معنی داری بین گروه های هپاتیت مزمن،هپاتیت بهبود یافته، ناقلین سالم و کنترل سالم از نظر ژنوتایپ های ناحیه پروموتور ژن IL-10 وجود نداشت. ژنوتایپ های IL-10-1082 G/G و IL-10-1082 G/A- با شیوع بیشتری در بیماران دارای عفونت تداوم یافته HBV مشاهده گردید در حالیکه ژنوتایپ A/A 1082- در گروه بهبود یافته شایع تر بود. شیوع ژنوتایپ C/C 592- در گروه عفونت تداوم یافته بیشتر از گروه بهبود یافته بود (۴۵/۵٪ در برابر ۳۶/۷٪) ولی ژنوتایپ A/A 592- در بیماران بهبود یافته شیوع بیشتری داشت. ژنوتایپ IL-10-819 T/T در گروه بهبود یافته و ژنوتایپ C/C 819- در گروه عفونت تداوم یافته HBV با شیوع بیشتری مشاهده گردید (جدول ۱).

جدول ۱. ارتباط پلی مورفیسم ژن پروموتور اینترلوکین ۱۰ با پیش اگهی عفونت HBV

Locus	Genotype	Persistent infection group (N=66) n (%)	Recovered group (N=30) n (%)	*P* Value	OR	٪۹۵ CI(OR)
-۵۹۲	A/A	۷(۱۰/۶)	۶(۲۰)	۰/۲۱۹	۰/۴۷۵	۰/۱۴۴-۱/۵۵۹
	C/A	۲۹(۴۳/۹)	۱۳(۴۳/۳)	۰/۹۵۶	۱/۰۲۵	۰/۴۲۹-۲/۴۴۸
	C/C	۳۰(۴۵/۵)	۱۱(۳۶/۷)	۰/۴۲۱	۱/۴۳۹	۰/۵۹۳-۳/۴۹۳
-۸۱۹	C/C	۳۰(۴۵/۵)	۱۱(۳۶/۷)	۰/۴۲۱	۱/۴۳۹	/۵۹۳-۳/۴۹۳
	C/T	۲۹(۴۳/۹)	۱۳(۴۳/۳)	۰/۹۵۶	۱/۰۲۵	۰/۴۲۹-۲/۴۴۸
	T/T	۷(۱۰/۶)	۶(۲۰)	۰/۲۱۹	۰/۴۷۵	۰/۱۴۴-۱/۵۵۹
-۱۰۸۲	A/A	۳۲(۴۸/۵)	۱۷(۵۶/۷)	۰/۴۵۸	۰/۷۲۰	۰/۳۰۲-۱/۷۱۶
	G/A	۲۷(۴۰/۹)	۱۲(۴۰)	۰/۹۳۳	۱/۰۳۸	۰/۴۳۱-۲/۵۰۴
	G/G	۷(۱۰/۶)	۱(۳/۳)	۰/۲۵۸	۳/۴۴۱	۰/۴۰۴-۲۹/۳

در بررسی هاپلوتایپ ها فرم هموزیگوت GCC/GCC در بیماران با عفونت تداوم یافته HBV شایع تر بودند در حالیکه فرم هموزیگوت ATA/ATA به طور شایع تر در گروه بهبود یافته مشاهده گردید. هیچ یک از این اختلافات معنی دار نبود(جدول ۲).

جدول ۲. بررسی هاپلوتایپ های ناحیه پروموتور اینترلوکین ۱۰ در بیماران با عفونت مزمن هپاتیت B و بیماران بهبود یافته

	Haplotype	Persistent infection group (N=66) n (%)	Recovered group (N=30) n (%)	P Value	OR	٪۹۵ CI(OR)
Homozygous type	ACC/ACC	۸(۱۲/۱)	۳(۱۰)	۱	۱/۲۴۱	۰/۳۰۵-۵/۰۵۱
	GCC/GCC	۷(۱۰/۶)	۱(۳/۳)	۰/۴۲۸	۳/۴۴۱	۰/۴۰۴-۲۹/۳
	ATA/ATA	۷(۱۰/۶)	۶(۲۰)	۰/۲۱۸	۰/۴۷۵	۰/۱۴۴-۱/۵۵۹
Heterozygous type	GCC/ACC	۱۵(۲۲/۷)	۷(۲۳/۳)	۱	۰/۹۶۶	۰/۳۴۷-۲/۶۸۹
	GCC/ATA	۱۲(۱۸/۲)	۵(۱۶/۷)	۱	۱/۱۱۱	۰/۳۵۳-۳/۴۹۵
	ACC/ATA	۱۷(۲۵/۸)	۸(۲۶/۷)	۱	۰/۹۴۵	۰/۳۵۸-۲/۵۴۰

ارتباط بین پلی مورفیسم ناحیه پروموتور ژن IL-10 و تغییر وضعیت سرولوژی HBeAg بررسی گردید. اختلاف معنی داری بین افراد HBeAg مثبت و anti-HBe مثبت از نظر ژنوتایپ وجود نداشت. در بررسی هاپلوتایپ ها فرم هموزیگوت GCC/GCC و فرم هتروزیگوت GCC/ACC به طور شایع تری در افراد anti-HBe مثبت مشاهده شد(به ترتیب OR = 1.5, P<0.05 OR=1.64, P<0.05).

بحث

این مطالعه به بررسی پلی مورفیسم ژن پروموتور اینترلوکین ۱۰ و ارتباط ان با پیش اگهی عفونت هپاتیت B می پردازد. شیوع ژنوتایپ A/A - 592و ژنوتایپ IL-10-819 T/T در بیماران بهبود یافته بیشتر بود درحالیکه ژنوتایپ IL-10-1082 G/G در گروه عفونت مزمن HBV با شیوع بیشتری مشاهده گردید. هاپلوتایپ های GCC/GCC و GCC/ACC به طور معنی داری در افراد anti-HBe مثبت شایع تر بود. بیماران دارای هاپلوتایپ های high and intermediate producer اینترلوکین ۱۰ بیش از افراد دارای هاپلوتایپ های low producer توانایی ایجاد anti-Hbe را داشتند.

سیتوکاین ها نقش اساسی در تنظیم پاسخ های ایمنی و التهابی دارند. پلی مورفیسم های نواحی تنظیم کننده ژن های سیتوکاین ها می توانند بیان انها را تغییر دهند، بنابراین عوامل ژنتیکی از جمله پلی مورفیسم ژن سیتوکاین ها از عوامل مهم در تعیین حساسیت یا پیش اگهی بالینی یک بیماری می باشند(۱۳).

اینترلوکین ۱۰ یک سیتوکاین مهم در پروسه های ضد التهابی و تنظیم کننده ایمنی در بدن می باشد. این اینترلوکین توسط سلول های Th2 تولید شده و تولید سایر سیتوکاین ها مانند IFN-gamma ، TNF-alpha و IL-2 از سلول های Th1 را مهار می کند(۱۳). پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۰ میتواند بیان، ترجمه و ترشح اینترلوکین ۱۰ را تحت تاثیر قرار داده و موجب پاسخ های ایمنی متفاوتی به عفونتهای ویروسی گردد(۱۳).

سه هاپلوتایپ شاملGCC، ACC و ATA در ناحیه پروموتور اینترلوکین ۱۰ وجود دارد. هاپلوتایپ GCC (۱۰۸۲-)، مقادیر بالای IL-10 را تولید می کند در حالیکه هاپلوتایپ ACC (۵۹۲-)، مقادیر متوسط و هاپلوتایپ ATA (۸۱۹-) مقادیر کم IL-10 را تولید می نماید(۱۱،۱۲).

مطالعات بر روی پلی مورفیسم IL-10 در عفونت HBV نتایج متناقضی را نشان داده است به طوریکه در برخی مطالعات ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم این ژن و عفونت HBV مشاهده شده در حالیکه سایر مطالعات هیچ ارتباطی را نشان نداده است(۴و ۱۵-۱۳).

Zhang نشان داد که اختلاف معنی داری بین افراد کنترل نرمال ، افراد بهبود یافته از HBV و افراد دارای CHB از نظر IL-10-1082G/A ، IL-10-592 A/C و IL-10-819 T/C نیست. این مطالعه نشان داد پلی مورفیسم الل های IL-10 با پیش اگهی عفونت HBV مرتبط نیست(۱۵). در مطالعاتی که توسط Gaoو Lu نیز انجام گرفت پلی مورفیسم ناحیه پروموتور ژن IL-10 ارتباط معنی داری را با پیش اگهی عفونت HBV نشان نداد(۴، ۱۳).

در بررسی که در سال ۲۰۱۱ در چین انجام گرفت نشان داده شد که حاملین الل IL-10-592A بیشتر به سمت بهبودی خودبخودی HBV پیش می روند و الل IL-10-1082A نیز به طور معنی داری با کاهش ریسک ازمان عفونت HBV همراه بوده است. نتایج این مطالعه نشان داد که ژنوتایپ IL-10-1082 GA با ازمان عفونت HBV و ژنوتایپ IL-10-592 CA با کلیرنس و پاکسازی HBV همراه می باشد(۱۴).

در مطالعه ای که توسط Cheong و همکارانش در کره انجام گرفت ، ژنوتیپ IL-10-592 C/C در گروه بهبود یافته HBV بیش از گروه مبتلا به اشکال مزمن بیماری بود. این مطالعه نشان داد که حاملین الل IL-10-592A شانس بیشتری برای ازمان عفونت HBV دارند(۱۶). Wu و همکاران نشان دادند که سطوح بالای IL-10 با تغیر وضعیت سرولوژی سریع تر HBeAg در بیماران مبتلا به HBV همراه است(۱۷). مطالعه ای دیگر در چین نیز گزارش کرد که پلی مورفیسم ژن IL-10 اثر قابل ملاحظه ای در تغیر وضعیت سرولوژی HBeAg در بیماران CHB دارد(۱۸). بررسی دیگری توسط Miyazoe در ژاپن نشان داد که سطوح بالای IL-10 با عفونت خودمحدود شونده HBV توام است(۱۹). در مطالعه Shin گزارش شد که فرم های IL-10 high producer با سرعت بیشتری به سمت عفونت مزمن HBV می روند(۲۰).

مطالعه ما نشان داد که اختلاف معنی داری بین گروه های هپاتیت مزمن،هپاتیت بهبود یافته، ناقلین سالم و کنترل سالم از نظر ژنوتایپ های ناحیه پروموتور ژنIL-10 وجود ندارد که با مطالعه Zhang (۱۵)، Lu (۱۳) وGao (۴) هم خوانی دارد ولی با مطالعات Miyazoe (۱۹) ، Shin (۲۰) و Cheong(۱۶) تطابق ندارد. این تفاوت ها میتواند به دلیل شرایط متفاوت اپیدمیولوژیک و جغرافیایی مانند تعداد و ترکیب جمعیت مورد مطالعه و یا ژنوتایپ های متفاوت HBV باشد. هم چنین نتایج ما نشان داد، هاپلوتایپ های high and intermediate producer اینترلوکین ۱۰ بیش از افراد دارای هاپلوتایپ هایlow producer توانایی ایجاد anti-Hbe را دارند که با نتایج مطالعه Peng (۱۸)وWu(۱۷) هم خوانی دارد.

نتیجه گیری

به نظر می رسد پلی مورفیسم ژنتیکی ژن پروموتور IL-10 با پیش اگهی عفونت هپاتیت B مرتبط نباشد. بهرحال بیماران دارای هاپلوتایپ های high and intermediate producer اینترلوکین ۱۰ بیش از افراد دارای هاپلوتایپ هایlow producer توانایی ایجاد anti-Hbe را دارند. با این حال به دلیل تعداد محدود بیماران در این مطالعه ، بررسی های بیشتری در زمینه ارتباط پلی مورفیسم ژن پروموتور اینترلوکین ۱۰ با پیش اگهی عفونت ناشی از ویروس هپاتیت B لازم است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از دانشگاه علوم پزشکی اراک به جهت حمایت مالی از طرح فوق قدردانی می نمایند.

REFERENCES

1. Lee W.M. Medical progress- hepatitis B virus infection. NEJM1997; 337:1733-1745.

2. Ramezani A, Hasanjani Roshan MR, Kalantar E, Eslamifar A, Banifazl M, Taeb J, et al. Association of human leukocyte antigen polymorphism with outcomes of hepatitis B virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(11):1716-21

3. Hoffmann SC, Stanley EM, Darrin Cox E, Craighead N, DiMercurio BS, Koziol DE, et al. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. Transplantation. 2001; 72:1444–1450.

4. Gao QJ, Liu DW, Zhang SY, Jia M, Wang LM, Wu LH, et al. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection. World J Gastroenterol. 2009; 15(44):5610-9.

5. D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon-gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. J Exp Med 1993; 178: 1041-1048.

6. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunogenet 1997; 24: 1-8.

7. Reuss E, Fimmers R, Kruger A, Becker C, Rittner C, Hohler T. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors – a twin study. Genes Immun 2002; 3: 407-413.

8. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. Hepatology 2000; 31: 828-833.

9. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott MF, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. Genes Immun 1999; 1: 3-19.

10. Höhler T, Reuss E, Freitag CM, Schneider PM. A functional polymorphism in the IL-10 promoter influences the response after vaccination with HbsAg and hepatitis A. Hepatology 2005; 42: 72-76.

11. Crawley E, Kay R, Sillibourne J, Patel P, Hutchinson I, Woo P. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42:1101–1108.

12. Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, Bansal A, Shorthouse C, Powell EE. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. Hepatology 1999; 30:526–530.

13. Lu YL, Wu X, Huang HL, Dai LC. Allele polymorphisms of interleukin-10 and hepatitis B, C virus infection. Chin Med J (Engl). 2010;123(10):1338-44.

14. Zhang TC, Pan FM, Zhang LZ, Gao YF, Zhang ZH, Gao J, et al. A meta-analysis of the relation of polymorphism at sites -1082 and -592 of the IL-10 gene promoter with susceptibility and clearance to persistent hepatitis B virus infection in the Chinese population. Infection. 2011;39(1):21-7

15. Zhang PA, Li Y, Yang XS. Associated study on interleukin 10 gene promoter polymorphisms related to hepatitis B virus infection in Chinese Han population. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2006;23(4):410-4

16. Cheong JY, Cho SW, Hwang IL, Yoon SK, Lee JH, Park CS, et al. Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(7):1163-9

17. Wu JF, Wu TC, Chen CH, Ni YH, Chen HL, Hsu HY, et al. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early, spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion. Gastroenterology. 2010;138(1):165-72.e1-3

18. Peng XM, Huang YS, Ma HH, Gu L, Xie QF, Gao ZL. Interleukin-10 promoter polymorphisms are associated with the mode and sequel of HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B virus infection. Liver Int. 2006; 26(3):326-33.

19. Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, Daikoku M, et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. Am J Gastroenterol. 2002; 97(8):2086-92.

20. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Kim JY, Yoon JH, et al. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. Hum Mol Genet 2003; 12:901–906.