مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هفتم، شماره بیست و پنجم - زمستان ۱۳۹۵

Research Article
مقاله تحقیقی

بررسی هم‌بستگی چند شکلی در ناحیه پروموتریِ ژن زیر واحد آلفا اینترلوکین۷ (IL7Ra) با بیماری مالتیپل اسکلروزیس در استان خوزستان

مهرداد صادقی حاج[۱،۲*]، الیاس کوشکی[۱،۳]، نسترن مجدی نسب[۴]، توران شاهانی[۲]

۱ - جامعه تحقیقات بهداشت، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران
۲ - گروه ویروس شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران
۳ - گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران
۴ - دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران

چکیده

سابقه و هدف: مالتیپل‌اسکلروزیس (**MS**) یک بیماری خودایمنِ همراه با تخریب میلین است. مطالعه های هم‌بستگی ژنتیکی **(GAS)** تأثیر مستعدکنندگیِ برخی چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (اسنیپ) را در ژن زیر واحد آلفا گیرندهٔ اینترلوکین ۷ (IL7Ra) برای ابتلا به **MS** مشخص نموده است که به طور کلی مربوط به کشورهای غربی می‌باشد. تاکنون گزارش‌های اندکی بین ژن IL7Ra و MS در جمعیت‌های آسیایی وجود دارد. اسنیپ rs11567685 به دلیل قرار داشتن در ناحیهٔ پروموتری دارای نقش عملکردی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه هم‌بستگی اسنیپ rs11567685 با بیماری MS در ۱۰۰ بیمار غیر خویشاوند و ۱۰۰ فرد سالم که از نظر نژادی با بیماران مطابقت داشتند در جمعیت استان خوزستان بررسی گردیدند. فراوانی ژنوتیپی و آللی اسنیپ در دو جمعیت بیمار و سالم با روش PCR-RFLP تعیین گردید. به منظور بررسی انحراف از تعادل هاردی واینبرگ در دو گروه بیمار و سالم و برای اسنیپ مطالعه شده از آزمون مربع کای استفاده شد.

یافته‌ها: جمعیت مورد مطالعه در تعادل هاردی واینبرگ قرار داشت و در زیر گروه بیماران Secondary Progressive (SP) و هم-چنین در زیر گروه بیماران Secondary Progressive+Primary Progressive (SP+PP) در فراوانی آللی و ژنوتیپی اسنیپ rs11567685 هم‌بستگی معنی‌داری با MS یافت شد. هم‌چنین در گروه بیماران مرد و بیماران زن نیز هم‌بستگی معنی‌داری در زیر گروه‌ها به دست آمد.

بحث: این مطالعه نشان داد که در زیر گروه‌های بالینی در فراوانی آللی و ژنوتیپی اسنیپ rs11567685 هم بستگی معنی‌دار وجود دارد که تعدادی از آن‌ها در زیر گروه‌های تفکیک جنسی نیز معنی دار بودند.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مشخص شد ناحیه پروموتری ژن IL7Rα دارای تأثیر معنی‌داری در بیماری MS می باشد بنابراین از این ناحیه ژنی می‌توان به عنوان یک بیومارکر در تشخیص زود هنگام MS استفاده کرد.

کلمات کلیدی : MS، ژن IL7Rα، چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی، هم‌بستگی، اسنیپ rs11567685

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (MS) شایع‌ترین بیماری نورولوژیکی سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌باشد که با تخریب میلین و آسیب‌های شدید آکسونی به وجود می‌آید (۳) و به طور عمومی بالغین جوان بین ۲۰ تا ۵۰ ساله را مبتلا می سازد (۷،۳۷). شیوع جهانی این بیماری ۳۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است و نسبت جنسی بیماری به صورت ۳ زن : ۱ مرد است. ایران در ناحیه با شیوع متوسط (۵-۳۰ نفر درهر ۱۰۰۰۰۰

نویسنده مسئول :
جامعه تحقیقات بهداشت، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران
پست الکترونیکی: Mehrdad.SadeghiHaj@Gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۰۱

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

نفر) قرار دارد (۳۷). واکنش‌های سلول‌های T به آنتی ژن‌های میلین در این نارسایی پیچیده دخالت دارد. علائم مشخص پاتولوژیک بیماری MS در سال ۱۸۶۸ توسط J.M. Charcot ارائه و از سایر ناهنجاری‌های مزمن و شایع نورولوژیک افتراق داده شد. تاکنون هیچ گونه درمان قطعی برای MS یافت نگردیده است ولی از سه گروه دارو برای درمان استفاده می-شود که عبارتند از: β اینترفرون‌ها که شامل IFN-β1a و IFN-β1b می شود،گلاتیرامراستات و ناتالیزوماب (۳۶). ترشح شدن سلول‌ها به درون CNS و فعال شدن سلول‌های B وT در نتیجه آنتی ژن‌های CNS فرضیه خودایمنی بیماری MS را تأیید می‌کنند (۱۵). در گذشته میلین زدایی عامل اصلی در MS تصور می‌شد اما به تازگی مسئله تخریب آکسونی مورد توجه قرار گرفته است (۲۵). دو مسیر برای تخریب آکسونی شده است: اول، در محل پلاک‌ها التهاب و تخریب آکسونی اتفاق می افتد که در اینجا میلین زدایی و تخریب آکسونی به هم مرتبط هستند. دوم، تخریب آکسونی مستقل از التهاب و میلین زدایی اتفاق می افتد (۸).

در حالی که سبب شناسیِ بیماری هنوز ناشناخته می‌باشد، مطالعه‌های اپیدمیولوژیکی و ژنتیکی، اجزاء موروثی مهمی را که در پاتوژنز MS دخالت دارند را نشان داده اند. مطالعه‌های نشان داده اند که خویشاوندان درجه ۱،۲،۳ بیماران مبتلا به MS در مقایسه با افراد معمولی دارای احتمال بیش‌تری برای ابتلا به MS هستند (۳۵، ۹، ۲۴، ۱۴ ،۳۰). مفیدترین نشانگرهایی که به وفور در مطالعه این بیماری استفاده می-شوند عبارتند از میکروستلایت‌ها[1]، پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی[2] و پلی مورفیسم های تعداد نسخه (CNP). SNPها بیش‌ترین سکانس‌های در دسترس در ژنوم انسان می باشند (۲۹). در میان تمام SNPها، آن‌هایی که به مناطق کد کننده و تنظیمی طبقه بندی شده اند می توانند نشانه‌های مهمی در بیان ژن و عملکرد داشته باشند. SNPهای غیر مشابه، یا آمینواسیدهای رشته ها را تغییر می‌دهند و یا موجب متوقف شدنِ کدون‌های مسئولِ هم‌بستگی‌های بیش‌ترِ بیمارهای شناخته شده می شود. به تازگی پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) مرتبط با MS توسط دو گروه اصلی از آنالیزهای با عملکرد بالا در تعیین ژنوتیپ ارزیابی شده اند که عبارتند از: مطالعه ژن کاندید و مطالعه‌های گسترده هم-بستگی ژنوم (GWAS). در مطالعه‌های هم‌بستگی، ایده اصلی شناسایی تفاوت‌های موجود در ترکیب ژنتیکی گروه‌های مستقل بیمار و کنترل است و هدف آن تعیین تفاوت‌ها در فراوانی آلل‌های پلی مورفیسم در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل است. علی رغم آن که هر دو نوع مطالعه‌های گسترده هم‌بستگی و ژن کاندید، پلی مورفیسم‌هایی را در منطقه آنتی ژنی لوکوسیت انسانی (HLA) در لوکوس HLA-DR2 شناسایی کرده‌اند (هاپلوتایپی از HLA class II یا به طور دقیق DRB1*1501, DRB*0101, DQA1*0102, DQB1* 0602 که به نام DRB1*15 نیز شناخته می‌شود، مناطقی که دارای قوی‌ترین جایگاه ابتلا به MS می باشند)، تحقیق‌های اخیر طیف گسترده‌ای از ژن‌های غیر HLA را شناسایی کردند که به طور آشکاری با MS هم‌بستگی دارند. درک پلی مورفیسم‌های غیر از HLA ممکن است به شناسایی یافته‌های جدید برای درمان کمک کند. ژن زیر واحد آلفا گیرنده اینترلوکین ۷ در مطالعه‌های گروه‌های مختلف به عنوان یک ژن کاندید در بیماری MS پیشنهاد گردیده است (۱۱، ۳۸، ۱۳، ۱۸ ، ۳۴).

در مشاهده‌ای به اثبات رسید که در MS پیام دهی اینترلوکین۷ (IL7) معیوب می‌باشد (۶). به طور کلی، چرای این که معیوب بودن سیگنال دهی IL7 موجب افزایش خطر پیشرفت MS می‌شود، هنوز ناشناخته مانده است. اینترلوکین۷ یک فاکتور مهم در تولید و پیشرفت سلول‌های TوB می‌باشد. سیگنال‌های انتقال یافته توسط این رسپتور برای بقاء لنفوسیت‌ها و همئوستازی حیاتی است و تمایز سلول‌هایT +CD4 را در تیموس تحریک می‌کند و تکثیر سلول‌هایT را افزایش می‌دهد (۱۹). Durum و همکارانش در سال ۲۰۰۷ بیان داشتند که گیرنده اینترلوکین۷ (که تحت عنوان CD127 شناخته می‌شود) بر روی سلول‌های لنفوسیت در طول پیشرفت و بلوغ آن‌ها بیان می‌شود (۱۹). IL7Ra به صورت انحصاری توسط سلول‌های رده لنفوئیدی بیان می‌شود و لذا در خون تنها بر سطح سلول‌های بالغ لنفوسیت T دیده می-شود (۱۹). فرم بالغ گیرنده IL7 شامل ۴۳۹ اسید آمینه با وزن مولکولی 49.5KD است. هر گونه تغییر ژنتیکی در ژن IL7 می تواند بر روی سیگنال دهی گیرنده تأثیرگذار باشد (۱۲،۱۳). نقص در مسیر علامت دهیِ IL7 موجب لنفوپنیای وخیم می شود. بروز جهش در IL7Ra موجب توقف زود رس رشد تیموسی می‌شود (۱۹) .

ژن IL7R بر روی کروموزوم ۵ (5p13) قرار دارد و دارای ۸ اگزون می‌باشد و SNPهای مهمی که ارتباط برجسته ای با پاتوژنز M.S دارند را در خود جایی داده است (۳۸، ۱۳، ۱۸، ۳۴، ۱، ۲ ، ۲۷). در مطالعه‌هایی که انجام شده است ۱۳

[1] Microsatellite
[2] Single-Nucleotide Polymorphism (SNP)

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

اسنیپ در نواحی مختلف این ژن شناسایی شد که در میان آن‌ها سه اسنیپی که در ناحیه پروموتری قرار دارند به علت نقش عملکردی که دارا هستند دارای اهمیت بیش‌تری نسبت به بقیه بودند. SNP rs11567685 که در این مطالعه بررسی گردید جزء این‌ها می‌باشد (۳۴) .گروه Stewart گزارش دادند که پروموتر SNP rs11567685 بر روی بیان CD127 در سلول‌هایT در بیماران PP-MS دارای تأثیرمی باشد. علاوه بر این آن‌ها بیان داشتند که حضور آلل C در این جایگاه دارای نقش محافظتی از ابتلا به بیماری MS با۰/۰۴۱ =p می باشد (۴،۲۱). در ضمن حضور آلل C بیان بالاتری ازCD127 را بر روی کل سلول‌های CD4+ T نشان می‌دهد (۴). در بررسی انجام شده دیگر روی SNP rs11567685 فراوانی آللی ژنوتیپ CC، CT و TT در جمعیت بیمار برای آلل C ۲۵٪ و آلل T ۷۵٪ با ۰/۲ : P-value و در جمعیت سالم فراونی آلل C ۳۳٪ و برای آلل T ۶۷٪ با ۰/۱: P-value می‌باشد (۳۴). به نظر می‌رسد که تفاوت در پروموتر به تنظیم بیان مختلف این ژن منجر می‌شود (۵). از آنجایی که تاکنون هیچ مطالعه ای در استان خوزستان در مورد هم‌بستگی بین فراوانی آللی و ژنوتیپی اسنیپ rs11567685 با بیماری MS وجود ندارد لذا در این مطالعه به ارتباط یابی این هم‌بستگی پرداخته شده است.

روش کار

جمع‌آوری نمونه و ایزوله‌های مورد بررسی

از مناطق کویری ایران من جمله کویر لوت و بیابان‌های استان سیستان و بلوچستان و مناطق بیابانی استان خوزستان یک گرم خاک (هنگام جمع آوری،pH و دمای خاک ثبت گردید) برداشته شد و در ۱۰۰ میلی‌لیتر از سرم فیزیولوژی حل شد. نمونه بلافاصله به آزمایشگاه منتقل شد. این نمونه‌ها سپس در یک انکوباتور شیکردار در ۲۸ درجه سانتی‌گراد و با دور rpm ۲۰۰ به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شدند. آن‌گاه به مخلوط زمانی داده شد تا رسوب‌ها ته نشست شود، سپس با استفاده از سرم فیزیولوژی استریل رقت‌های پشت سر هم تا میزان ۵-۱۰ از آن تهیه گردید. مقداری معادل ۰/۱ میلی‌لیتر از هر رقت (۵-۱۰ -۲-۱۰) برداشته و روی سطوح محیط های کشت‌های مورد اشاره در زیر کشت داده شد. لوله‌های کشت در دمای ۲۸ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه و بعد از گذشت ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت بررسی شدند.

برای کشت از محیط کشت‌هایی مانند ISP2 و Humic acid agar که حاوی ترکیب‌های ضد میکروبی مانند نالیدیکسیک اسید، نیستاتین، نووبیوسین و سیکلوهگزامید است با مقادیر ۵۰ میکروگرم در در هر میلی‌لیتر استفاده شد. لازم به ذکر است تمامی محیط کشت‌های مورد اشاره در آزمایشگاه با فرمولاسیون‌های موجود در منابع معتبر تهیه شد چرا که بسیاری از آن‌ها به صورت تجاری موجود نبوده و یا بسیار گران قیمت بودند.

بعد از جد اسازی ایزوله های مختلف رشد کرده بر روی محیط های مورد اشاره ایزوله‌ها به طور متوالی چندین مرتبه، کشت داده شد و از خالص بودن آن‌ها اطمینان حاصل گردید. از تعداد ۳۰ نمونه خاک برداشت شده از مناطق مختلف در مجموع ۳۰۰ کلنی جدا شد و پس از خالص‌سازی در محیط TSB حاوی گلیسرول در دمای ۸۰- نگه داری گردید.

نمونه گیری

پس از تأیید شورای اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (کداخلاق: ajums.REC.1392.194) و تکمیل فرم رضایت‌نامه، از بیماران نمونه خون محیطی تهیه شد. جمع آوری نمونه‌ها از افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس مراجعه کننده به پزشکان متخصص در فاصله زمانی سال ۱۳۹۲-۱۳۹۴ انجام شد. تشخیص بیماری با نظر پزشک متخصص و بر اساس راهنمای تشخیص مک دونالد صورت گرفت (۲۰). نمونه‌های کنترل از افرادی انتخاب شد که خود یا بستگان نزدیک آن‌ها فاقد هرگونه سابقه بیماری MS بودند. پس از نمونه‌گیری، از اتیلن دی آمین ترا استیک اسید (EDTA) به عنوان ماده ضد انعقاد خون استفاده شد. این محلول به صورت ۰/۵ مولار و با ۸ =PH تهیه شد. ۵ میلی لیتر خون محیطی بیماران به آرامی به لوله های حاویEDTA منتقل گردید. به ازای هر ml ۱ خون، ۱۰۰ میکرولیتر محلول EDTA استفاده شد. در مجموع ۱۰۰ فرد در گروه بیمار و ۱۰۰ فرد در گروه افراد سالم قرار گرفتند.

استخراج ژنوم

از کیت High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Germany) و با استفاده از دستورالعمل کارخانه ای کیت برای استخراج DNA اقدام شد. پس از تعیین کیفیت DNA استخراج شده به وسیله اسپکتوفتومتری در نهایت در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

PCR-RFLP

روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ SNPrs11567685 مورد استفاده قرار گرفت. توالی پرایمر رفت (F promoter) و توالی پرایمر بازگشت (R Promoter) از پرایمرهای طراحی شده توسط حیدری و همکاران (۲۲) استفاده گردید که به

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

ترتیب به صورت زیر می‌باشد (پرایمرها در شرکت MetaBion آلمان سنتز شدند):

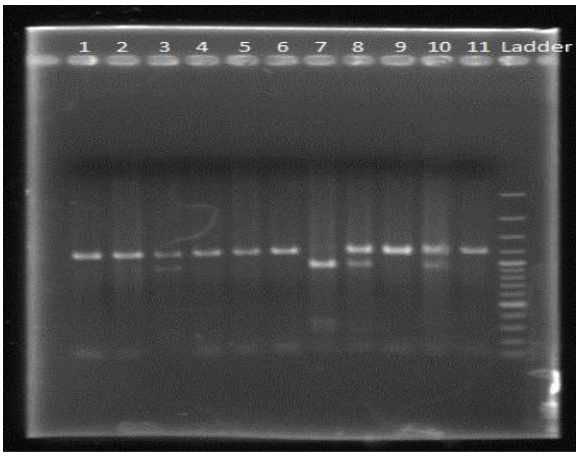
5`GGCATTCAGGTTTGGGGGAGTC3`

و`3 5`AAGGACATGAAGAGACAGAGCC.

در گرادیان دمایی بین ºC ۶۶-۵۶ برای پرایمر بهترین دمای PCR Annealing برای SNPrs11567685، ºC ۶۶ می‌باشد. سپس بر روی کلیه نمونه‌های استخراجی با استفاده از کیت PCR (Roche, Germany)، PCR انجام و محصول تک باند با اندازه مورد نظر به دست آمد. در محل اسنیپ SNPrs11567685 دو آلل C وT وجود دارد که حضور آلل C موجب ایجاد جایگاه برشی برای آنزیم Pst I (Fermentase) می شود. بنابراین از این آنزیم و عملکرد اختصاصی آن برای تعیین ژنوتیپ SNP ناحیه پروموتوری استفاده شد. محصول PCR اسنیپ طبق دستورالعمل استفاده از آنزیم در دمای ºC ۳۷ و به صورت Overnight هضم شدند. در نهایت تمامی نمونه‌ها برای اسنیپ rs11567685 تعیین ژنوتیپ شدند (شکل۱) .

روش‌های آماری تجزیه و تحلیل نتایج

به منظور بررسی انحراف از تعادل هاردی واینبرگ (Hardy-Weinberg Equilibrium) در دو گروه بیمار و سالم از آزمون کای مربع استفاده شد. به منظور مقایسه دو گروه و تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های مجذورکای و آزمون فیشر استفاده شد. P≤ ۰/۰۵ به عنوان حد معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای انجام آزمون‌های آماری از نرم افزار SPSS ورژن ۲۲ استفاده شد .



شکل۱. نتایج هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم Pst I

برای اسنیپ SNPrs11567685 هضم آنزیمی محصول‌های PCR با آنزیم Pst I برای اسنیپ SNPrs11567685روی ژل آگارز ۱٪ و رنگ آمیزی با اتیدیوم برماید. در این شکل نمونه-های شماره ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶ دارای ژنوتیپ TT و نمونه شماره ۷ دارای ژنوتیپ CC و نمونه‌های شماره۱۰ ،۸ ،۳ دارای ژنوتیپ CT می باشد. نمونه شماره ۱۱ نمونه هضم نشده آنزیمی می‌باشد .

یافته‌ها

نسبت بیماران زن به مرد ۳:۱ می‌باشد که همگام با استاندارد موجود نشان دهندهٔ فراوانی بیماری در میان زنان است. با توجه به پرونده بیماران بیش‌تر آن‌ها سابقهٔ بیماری در خانواده داشته‌اند. در سابقهٔ تعداد افراد سالم مرد و زن هیچ نوع بیماری عصبی وجود نداشت.

در گروه بیمار از لحاظ نوع MS، ۴۹ نفر از نوع RR، ۲۰ نفر از نوع SP و ۱۸ نفر از نوع PP بودند. ۲۶ نفر از افراد بیمار مرد بودند که از لحاظ نوع MS، ۱۱ نفر از نوع RR، ۷ نفر از نوع SP و ۸ نفر از نوع PP بودند. ۶۱ نفر از افراد بیمار زن بودند که از لحاظ نوع MS، ۳۸ نفر از نوع RR، ۱۳ نفر از نوع SP و ۱۰ نفر از نوع PP بودند. در افراد سالم ۴۷ نفر مرد و ۵۳ نفر زن بودند. گروه بیمار و سالم هر دو از جمعیت ساکن خوزستان انتخاب شدند که از لحاظ جنس و سن با هم تطابق داشتند. نتایج این مطالعه هرگونه انحراف معنی‌داری p ≥ ۰/۰۵ از نسبت پیش بینی شده در تعادل هاردی- واینبرگ نشان نداد و لذا جمعیت مورد مطالعه در تعادل H.W دارد (جدول۱) .

بررسی‌های این مطالعه نشان داد که هیچ‌گونه تفاوت معنی-داری بین فراوانی فنوتیپی بین گروه بیمار و افراد سالم در اسنیپ rs11567685 وجود ندارد (P≥۰/۰۵) اما تفاوت معنی-داری در زیر گروه‌های SP MS (P=۰/۰۰۱)و SP+PP MS (P=۰/۰۲) مشاهده گردید. هم‌چنین در مردان و زنان نیز در حالت کلی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد اما در مردان تفاوت معنی‌داری در زیر گروه SP MS (P=۰/۰۰۱) و در زنان در زیر گروه‌های SP MS (P=۰/۰۰۱) و SP+PP MS (P=۰/۰۰۱) مشاهده گردید (جدول۲) .

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

جدول(۱): فراوانی ژنوتیپی و فنوتیپی در اسنیپ rs11567685 و تعادل H-W در گروه بیمار و افراد سالم

SNP Name	Subject number	Genotype Frequency %			H-W equilibrium			Allele Frequency %	
		TT	GT	GG	X^2	df	P	T	G
SNP rs11567685 Risk Allele : T	Patient: 100	49.43	37.93	12.64	0.08	2	0.97	68.39	31.61
	Control : 100	60	30	10	0.40	2	0.81	75	25

جدول(۲): فراوانی فنوتیپی در گروه بیمار و افراد سالم در اسنیپ rs11567685

RR MS=Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, SP MS=Secondary Progressive Multiple Sclerosis, PP MS=Primary Progressive Multiple Sclerosis

SNP	Type	Cohort	Maj. Allele%	Min. Allele%	P-Value	P-Value Bonferroni Corrected
Rs11567685	Total	Total MS	68.39	31.61	*0.29*	*0.74*
Maj. Allele : **T** Min. Allele : C		RR MS	74.49	25.51	*0.93*	*1*
		SP MS	45	55	***0.00***	***0.00***
		PP MS	75	25	*1*	*1*
		SP+PP MS	60	40	***0.02***	*0.07*
		Control	75	25		
	Male	Total MS	65.38	34.62	*0.46*	*0.91*
		RR MS	63.64	36.36	*0.32*	*0.78*
		SP MS	42.86	57.14	***0.00***	***0.00***
		PP MS	77.78	22.22	*0.22*	*0.62*
		SP+PP MS	62.50	37.50	*0.24*	*0.66*
		Control	70.21	29.79		
	Female	Total MS	69.67	30.33	*0.12*	*0.40*
		RR MS	77.63	22.37	*0.78*	*0.99*
		SP MS	46.15	53.85	***0.00***	***0.00***
		PP MS	72.73	27.27	*0.28*	*0.73*
		SP+PP MS	58.33	41.67	***0.00***	***0.00***
		Control	79.25	20.75		

جدول (۳): ژنوتیپی در گروه بیمار و افراد سالم در اسنیپ rs11567685

SNP	Type	Cohort	Genotypes Maj./Maj. %	Genotypes Maj./Min. %	Genotypes Min./Min. %	P-Value	P-Value Bonferroni Corrected
Rs11567685	Total	Total MS	49.43	37.93	12.64	*0.32*	*0.78*
Maj. Allele : **T** Min. Allele : C		RR MS	59.18	30.61	10.20	*0.99*	*1*
		SP MS	15	60	25	***0.00***	***0.00***
		PP MS	60	30	10	*1*	*1*
		SP+PP MS	37.50	45	17.50	***0.00***	***0.00***
		Control	60	30	10		
	Male	Total MS	50	30.77	19.23	*0.45*	*0.90*
		RR MS	54.55	18.18	27.27	***0.00***	***0.00***
		SP MS	14.29	57.14	28.57	***0.00***	***0.00***
		PP MS	66.67	22.22	11.11	*0.12*	*0.40*
		SP+PP MS	43.75	37.50	18.75	*0.32*	*0.78*
		Control	53.19	34.04	12.77		
		Total MS	49.18	40.98	9.84	***0.05***	*0.18*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

	Female	RR MS	60.53	34.21	5.26	*0.43*	*0.89*
		SP MS	15.39	61.53	23.08	***0.00***	***0.00***
		PP MS	54.55	36.36	9.09	*0.24*	*0.66*
		SP+PP MS	33.33	50	16.67	***0.00***	***0.00***
		Control	66.04	26.41	7.55		

RR MS=Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, SP MS=Secondary Progressive Multiple Sclerosis, PP MS=Primary Progressive Multiple Sclerosis

بحث

مالتیپل اسکلروزیس به عنوان یک بیماری التهابی مزمن با منشأ خودایمنی شناخته می شود که با تخریب میلین آسیب و تحلیل اکسونی بر سیستم عصبی مرکزی (CNS) اثر می‌گذارد. به عنوان شایع‌ترین علت ناتوانی عصبی مزمن که در جوانی یا میانسالی شروع می‌شود معرفی می‌شود. این بیماری به سه نوع تقسیم می‌شود: عود کننده بهبود پذیر(RR-MS)، پیش رونده اولیه (PP-MS) و پیش رونده ثانویه (SP-MS). تشخیص MS بر اساس ترکیبی از یک سری شواهد کلینیکی و پاراکلینیکی و تصویر برداری از پلاک‌ها انجام می‌شود .

علی رغم آن که علت خویشاوندی MS از مدت‌ها شناسایی شد، خطرهای باز رخداد سیستماتیک تنظیمی سن برای خویشاوندانِ افرادی که مبتلا به MS بودند برای اولین بار در سال ۱۹۸۸ (۳۲) منتشر شد. مطالعه‌های بعدی نشان دادند که خویشاوندان درجه ۱،۲،۳ بیماران مبتلا به MS دارای احتمال بیشتری برای ابتلا به MS دارند تا جمعیت های معمولی. مطالعه‌های در دوقلوها یک همگامی معنی‌داری در تک تخمی‌ها در مقایسه با دوقلوهای دوتخمی نشان داد (۳۵، ۹، ۲۴، ۳۰،۱۴). برای خواهر برادرهای ناتنی خطر حداکثر نصف خطر برای خواهر برادرهای تنی می باشد، خواه این‌ها با یکدیگر بزرگ شده باشند خواه جدا از هم بزرگ شده باشند (۱۰،۳۱). روی هم رفته این اطلاعات پیشنهاد می‌کنند که زندگی کردن با افرادی که مبتلا به MS هستند، تنها خطر ابتلای شما به MS را زیاد می‌کند، اگر شما خویشاوند آن شخص باشید، در این صورت خطر شما با درجه خویشاوندی افزایش می‌یابد. در MS و دیگر بیماری‌های خودایمن مسیرهای مشترکی در پاتوژنز دخالت دارند. فعال شدن سلول-های T می‌تواند به دلیل پروتئین‌های خودی و پاتوژن‌ها باشد. فعال شدن لنفوسیت‌ها در نتیجه همولوژی توالی یا ساختار پاتوژن‌ها با پروتئین‌های خودی CNS فرضیه (تقلید مولکولی[3]) نامیده می‌شود (۱۷) .

تجسس در میان SNPها دو نوع ضروری از مطالعه‌های را تحت پوشش قرار می‌دهد: یافته‌های ژن کاندید و مطالعه‌های هم‌بستگی گسترده ژنومی (GWAS).در ژن کاندید، با توجه به فرآیند و مکانیسم بیولوژی بیماری، ژن‌هایی خاص که محصول آن‌ها در فرآیندهای التهاب، تحلیل عصبی و خودایمنی نقش دارند انتخاب می‌شدند و بررسی‌های لازم روی آن انجام می‌شد ولی اکنون امکان GWAS وجود دارد (۱۶). در مطالعه‌های هم‌بستگی، ایده اصلی شناسایی تفاوت‌های موجود در ترکیب ژنتیکی گروه‌های مستقل بیمار و کنترل است و هدف آن تعیین تفاوت‌ها در فراوانی آلل‌های پلی مورفیسم در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل است. در دو سال گذشته اکتشافات چشم‌گیری در جستجو برای ژن‌های خطر جدید به وجود آمد. از دلایل اصلی برای این روند می‌توان به شرح تکنیک‌های جدید، روش‌های آماری پیشرفته و آگاهی از آن که هیچ چیز نمی‌تواند بدون همکاری‌های گسترده بین المللی حل شود که متشکل از اطلاعات حاصل از تعداد بالایی از افراد بیمار می‌باشد اشاره کرد.

انواع متفاوت پلی مورفیسم‌ها در ژنوم شامل: پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)، پلی مورفیسم‌های تکراری، حذف و اضافه شدن می‌باشد. به عنوان نتیجه، این‌ها را می‌توان به عنوان دلیل اصلی تنوع‌های فنوتیپی بیماری دانست. SNPهای غیر مشابه، آمینواسیدهای رشته‌ها را تغییر می‌دهند یا موجب متوقف شدنِ کدون‌های مسئولِ هم‌بستگی‌های بیش‌ترِ بیمارهای شناخته شده می‌شود و به صورت هدف‌هایی با تقدم بالا در جستجوی ژن کاندید فرض شده‌اند. اگرچه هیچ تغییر اسید آمینه به عنوان نتیجه پلی مورفیسم‌ها اتفاق نمی افتد، عملکرد ژن می‌تواند هم‌چنان توسط تغییرهایی در پایداری mRNA ، به هم متصل کردن mRNA یا جای‌گیری mRNA تغییر شکل بدهد (۳۳). پیشرفت در تکنولوژی‌های طیف گسترده تعیین ژنوتیپ و نقشه‌های SNP انبوه کننده باعث پیشرفت مسیرهای جدید در تعیین ژن‌هایی که دارای پتانسیل بزرگ‌تری برای دخالت در پاتوژنز MS هستند می-شود (۲۶) .

3-Molecular Mimicry

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

اینترلوکین ۷ در سال ۱۹۸۸ توسط نامن و همکاران به عنوان یک فاکتور رشد از سلول‌های استرومایی جدا گردید. این سایتوکاین به عنوان عاملی که در کشت مغز استخوان قادر به القا تکثیر سلول‌های پیش ساز B موش است، شناخته و سپس به نام لنفوپوئتین یک موسوم شد سپس مشخص شد که این ماده دارای طیفی از فعالیت‌های زیستی است و برای بقا و هموستاز سلول‌های T ضروری است و نام آن به اینترلوکین۷ تغییر یافت (۲۳).

این گیرنده متشکل از دو بخش ساختاری است : IL7Rα (یا CD127) و γc (یا CD132) که وجود هر دو بخش برای انتقال سیگنال و تأثیر IL7 ضروری است. دومین داخل سلول IL7Rα و γc به ترتیب به تیروزین کیناز JAK1 و تیروزین کیناز JAK3 متصل است. γc به صورت یکنواخت و در سطح همه سلول‌های هماتوپوئتیک بیان می‌شود ولی IL7Rα به تنهایی توسط سلول‌های رده لنفوئیدی بیان می‌شود و لذا در خون تنها بر سطح سلول‌های بالغ لنفوسیت T دیده می‌شود (۱۹). بنابراین شناسایی IL7Rα در سطح سلول نشان دهنده اتصال IL7 و سیگنال رسانی پس از آن است. همچنین زیر واحد L7Rα همراه زیر واحد دیگری در TSLP ها نقش گیرندگی دارد. این کمپلکس گیرنده در بلوغ و فعال سازی سلول‌های دندریتی اهمیت داشته و سطح کاهش یافته آن با بیماری کرون که نوعی بیماری ایمنی است ارتباط دارد (۲۸).

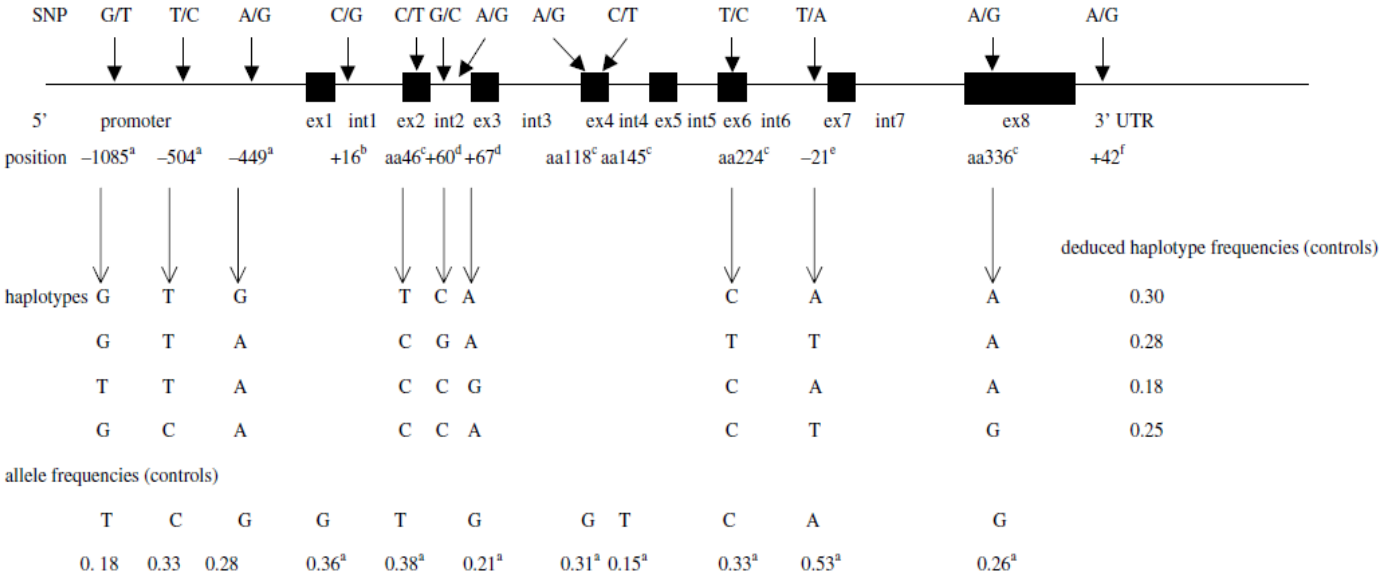
ژن IL7Rα با ۲۰ Kbp اندازه واقع در 5p13 و ۸ اگزون دارد. همانند دیگر اعضا خانواده گیرنده‌های هماتوپوئتین IL7Rα گلیکوپروتئین غشایی نوع I است که فولدینگ ویژه و وجود موتیف Trp-Ser- X-TRP-Ser آن را مناسب اتصال به سایتوکاین های مارپیچ آلفا نموده است. دومین خارج سلولی ۲۲۰ اسید آمینه ای این گیرنده در قسمت‌هایی همولوژی بالایی با دیگر گیرنده‌های این خانواده دارد. ناحیه ۲۵ اسید آمینه ای غشایی و ناحیه ۱۹۵ اسید آمینه ای دم سیتوپلاسمی در فعال سازی مولکول‌های سیگنال داخل سلولی نقش مهمی دارند. فرم بالغ این گیرنده شامل ۴۳۹ اسید آمینه با وزن مولکولی 49.5KD است .بر اساس وجود یا حذف این ناحیه غشایی دو ایزوفرم غشایی و محلول از گیرنده وجود دارند (۱۲). این مشاهده‌ها پیش‌بینی می‌کنند که سیگنال دهی IL7 در MS باید معیوب باشد، مشاهده‌ای که به صورت مستقل به اثبات رسید (۶). به صورت کلی، چرای این که معیوب بودن سیگنال دهی IL7R موجب افزایش خطر پیشرفت MS می‌شود، هنوز ناشناخته مانده است و البته این امکان همواره وجود دارد که تأثیرهای این واریانت روی سیگنال دهی IL7 با برخی دیگر به صورت اپی فنومنون باشد که هنوز عملکرد آزمون نشده از این ژن ارتباط بیش‌تری با مستعد بودن دارد. بنابراین، IL7R اولین هم‌بستگی غیر MHC را در MS به اثبات رساند.

مقدار IL7Ra که توسط لنفوسیت بیان می‌شود دو اثر دارد: اول، اثر درونی بر سلول تولید کننده یعنی بیان بالاتر گیرنده در سطح سلول منجر به دریافت بیش‌ترسیگنال IL7 شده و بقاء و تکثیر سلول افزایش می‌یابد. دوم، اثر خارجی که در آن مصرف بیش‌تر IL7 باعث بیان بالاتر گیرنده آن می‌شود که به تدریج به کاهش سطح IL7 در محیط و سلول‌های مجاور می‌انجامد که در پی آن بقاء و تکثیر آن را کاهش می‌دهد. پس از مواجه با IL7 سلول‌های T به طور موقت بیان IL7Ra را کاهش می‌دهند تا از مصرف بی رویه IL7 جلوگیری و تعادلی در مصرف برای همه سلول‌ها فراهم شود (۲۸).

در مطالعه‌هایی که انجام شد ۱۳ اسنیپ در نواحی مختلف این ژن شناسایی شد و هم‌بستگی آن ها با MS بررسی شد که در میان آن ها سه اسنیپی که در ناحیه پروموتری قرار دارند به علت نقش عملکردی که دارا هستند دارای اهمیت بیش‌تری نسبت به بقیه بودند که SNP rs11567685 جزء این‌ها می‌باشد (۳۴). ۳ تا SNP در ناحیه پروموتری می‌باشد، ۵ تا در اگزون‌ها، ۴ تا در اینترون ها و یکی در منطقه ترجمه نشده `3 می‌باشد که نمای شماتیکی این‌ها در زیر آورده شده است (۳۴) (شکل۲).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]



شکل۲. نمای شماتیکی ۱۳ اسنیپ یافت شده بر روی ژن اینتر لوکین ۷. ۳تا SNP در ناحیه پروموتری می باشد، ۵تا در اگزون ها، ۴تا در اینترون ها و یکی در منطقه ترجمه نشده `3 می باشد (۳۴) .

در نتایج بررسی آنان برای اسنیپSNPrs 11567685 فراوانی ژنوتیپی TT, TC, CC به ترتیب در جمعیت بیمار به صورت ۷، ۳۷ و ۵۷ درصد و در جمعیت سالم به صورت ۴۳،۸ و ۳۹ درصد با p= ۰/۲ است (۳۴). در مطالعه Booth و همکاران در سال ۲۰۰۵ نتایج تأییدی حاصل شدند به این صورت که در موارد بررسی سه تایی آلل T از اسنیپ SNPrs 11567685 به صورت معنی داری p=۰/۰۱ در بیماران PP و آلل C در بیماران SP انتقال داشته است. اگرچه در بررسی ترکیبی این دو زیر گروه این نتایج حاصل نمی‌شوند که می توان دلیل آن را به هتروژن بودن بیماری و اثر آن بر بروز فنوتیپ‌های مختلف بیماری نسبت داد. بررسی هاپلوتایپی نیز اسنیپ‌های ناحیه رمزگذاری336aa و aa64 را به عنوان اسنیپ‌های نشانه الگوهای ویژه هاپلوتایپی معرفی می‌کنند (۲۴). بررسی SNPهای ناحیه پروموتر برای مکان‌های اتصالی فاکتور رونویسی با استفاده از برنامه نرم افزاری TRANSFAC نشان داد که مکان اتصالی برای فاکتور هسته ای۱ برای رشته‌ها حامل آلل نادرT 1085_ می‌باشد ولی برای آلل G این طور نمی‌باشد و مکان فاکتور هسته‌ای برای سلول‌های T فعال شده و فاکتور-Tst- POU 1/Oct-6 برای رشته‌های حاوی آلل نادر G 449_ می‌باشد ولی برای آلل A این طور نمی‌باشد (۳۲).

تجزیه تحلیلِ هاپلوتایپی که توسط گروه Stewart (محافظت کننده) نامیده می‌شد (Hap4 که توسط SNP rs11567685 مشخص می‌شود) به طور اختصاصی بیانِ بالاتری از CD127 بر روی تمام سلول‌هایT CD4+ برای Hap4 بیماران مبتلا به MS با$p=0.041$ را نشان می‌داد (۴).

اگر تغییر آللی در محل یک اسنیپ موجب ایجاد یا از بین رفتن جایگاه شناسایی یک آنزیم برشگر خاص شوند، با انجام یک PCR ساده می‌توان جهش را شناسایی کرد. پس از PCR، نمونه‌ها توسط آنزیم مربوطه هضم شده و سپس بر روی ژل آگارز مطالعه می‌شوند. اگرچه تاکنون صدها آنزیم برشگر شناسایی شده‌اند اما کمابیش تمام آن‌ها جایگاه‌های پالیندروم متقارن را شناسایی می‌کنند و بسیاری از جهش‌های نقطه‌ای در خارج از این مناطق روی می‌دهند. در محل اسنیپ SNPrs11567685 دو آلل C و T وجود دارد که حضور آلل C موجب ایجاد جایگاه برشی برای آنزیم Pst I می شود. اندازه قطعه‌های برشی مورد نظر در صورت وجود آلل‌های مختلف برای اسنیپ rs11567685 در جدول۴ فهرست شده‌اند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

جدول۴.قطعات حاصل از هضم آنزیمی

Size	Size	Size	Undigested	Gel	Temperature/Time	Enzyme	SNP
TT 1133 902 232 53	CT 1133 902 232 53	CC 902 232 53	1186 bp	Agarose 1%	37ºC/Overnight	Pst I	SNPrs11567685

در بررسی مشابهی که حیدری و همکاران(۲۲) بر روی جمعیت ساکن تهران در سال۲۰۱۰ بر روی اسنیپ rs11567685 انجام دادند، فراوانی ژنوتیپی CC، TC و TT در جمعیت بیمار فراوانی به ترتیب ۹٪، ۳۸٪ و ۵۳٪ و در جمعیت سالم فراوانی به ترتیب ۸٪، ۴۴٪ و ۴۸٪ با P-value: ۰/۶۸ بود. فراوانی آللی ژنوتیپ در جمعیت بیمار برای آلل C ۲۸٪ و آلل T ۷۲٪ و در جمعیت سالم فراونی آلل C ۳۰٪ و برای آلل T ۷۰٪ با P-value: ۰/۷۵ بود. میان فراوانی آللی و ژنوتیپی اسنیپ rs11567685 با بیماری MS در جمعیت ساکن تهران هیچ هم‌بستگی معنی‌داری یافت نشد اما این محققین هم-بستگی معنی‌داری را در زیرگروه بیمارPP با P-value: ۰/۰۰ در فراوانی فنوتیپی و P-value: ۰/۰۰۱ در فراوانی ژنوتیپی یافتند.

در این بررسی که روی SNP rs11567685 انجام شده است، فراوانی ژنوتیپی CC، TC و TT در جمعیت بیمار به ترتیب ۱۲/۶۴ ٪، ۳۷/۹۳ ٪ و۴۹/۴۳ ٪ و در جمعیت سالم به ترتیب۱۰ ٪، ۳۰ ٪ و۶۰ ٪ با P-value: ۰/۳۲ می‌باشد. فراوانی آللی ژنوتیپ در جمعیت بیمار برای آلل C ۳۱/۶۱٪ و آلل T ۶۸/۳۹٪ و در جمعیت سالم فراونی آلل C ۲۵ ٪ و برای آلل T ۷۵٪ با P-value: ۰/۲۹ می‌باشد.

برای اسنیپ SNPrs11567685 در هر دو گروه بیمار و سالم آزمون کای مربع با سطح معنی دار p≥ ۰/۰۵ و درجه آزادی ۲ با نرم افزار SPSS v.22 محاسبه شد. نتایج هیچ گونه انحراف معنی‌داری از نسبت‌های پیش بینی شده در تعادل هاردی-واینبرگ نشان ندادند. بنابراین در این جمعیت و برای اسنیپ مورد نظر تعادل هاردی-واینبرگ صادق است .

میان فراوانی آللی و ژنوتیپیSNP rs11567685 با بیماری MS در جمعیت خوزستانی این مطالعه هم‌بستگی معنی‌داری یافت نشد این بدان علت است که فراوانی آللی و ژنوتیپی در این SNP مستقل از بیماری هستند اما هم‌بستگی معنی‌داری در زیرگروه بیمارSP با P-value: ۰/۰۰ در فراوانی فنوتیپی و P-value:۰/۰۰ در فراوانی ژنوتیپی و هم‌چنین هم‌بستگی معنی‌داری در زیرگروه بیمار SP+PP با P-value: ۰/۰۲ در فراوانی فنوتیپی و P-value: ۰/۰۰ در فراوانی ژنوتیپی وجود دارد .

فراوانی ژنوتیپی CC، TC و TT در جمعیت بیمار مرد به ترتیب ۱۹/۲۳٪، ۳۰/۷۷٪ و ۵۰٪ و در جمعیت سالم به ترتیب ۱۲/۷۷٪،۳۴/۰۴٪ و ۵۳/۱۹٪ با P-value: ۰/۴۵ می‌باشد. فراوانی آللی ژنوتیپ در جمعیت بیمار مرد برای آلل C ۳۴/۶۲٪ و آلل T ۶۵/۳۸٪ و در جمعیت سالم فراونی آلل C ۲۹/۷۹٪ و برای آلل T ۷۰/۲۱٪ با P-value: ۰/۴۶ می‌باشد. میان فراوانی آللی و ژنوتیپی با بیماری MS در جمعیت مردهای خوزستانی این مطالعه هم‌بستگی معنی‌داری یافت نشد اما هم‌بستگی معنی‌داری در زیرگروه بیمار مرد SP با P-value: ۰/۰۰ در فراوانی فنوتیپی و P-value: ۰/۰۰ در فراوانی ژنوتیپی و هم‌چنین هم‌بستگی معنی‌داری در زیرگروه بیمار مرد RR با P-value: ۰/۰۰ در فراوانی ژنوتیپی وجود دارد اما در فراوانی فنوتیپی زیرگروه بیمار مرد RR با P-value: ۰/۳۲- هم‌بستگی معنی‌داری یافت نشد .

فراوانی ژنوتیپی CC، TC و TT در جمعیت بیمار زن به ترتیب ۹/۸۴ ٪، ۴۰/۹۸٪ و ۴۹/۱۸٪ و در جمعیت سالم به ترتیب ۷/۵۵٪، ۲۶/۴۱٪ و 66.04 ۶۶/۰۴٪ با P-value: ۰/۰۵ می‌باشد. فراوانی آللی ژنوتیپ در جمعیت بیمار مرد برای آلل C ۳۰/۳۳٪ و آلل T ۶۹/۶۷٪ و در جمعیت سالم فراونی آلل C ۲۰/۷۵٪ و برای آلل T ۷۹/۲۵٪ با P-value: ۰/۱۲ می‌باشد. میان فراوانی آللی با بیماری MS در جمعیت زن‌های خوزستانی در این مطالعه هم‌بستگی معنی‌داری یافت نشد اما هم‌بستگی معنی‌داری در میان فراوانی ژنوتیپی با بیماری MS در جمعیت زن‌های خوزستانی این مطالعه هم‌بستگی معنی‌داری یافت شد. در زیرگروه بیمار زن SP هم‌بستگی معنی‌داری با P-value: ۰/۰۰ در فراوانی فنوتیپی و P-value: ۰/۰۰- در فراوانی ژنوتیپی یافت شد. هم‌چنین هم‌بستگی معنی‌داری در زیرگروه بیمار زن SP+PP با P-value: ۰/۰۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

در فراوانی ژنوتیپی و P-value: ۰/۰۰ در فراوانی فنوتیپی وجود دارد .

نتیجه‌گیری

هر ژن به تنهایی در حکم یک فاکتور مستعدساز تأثیر کوچکی بر ریسک ابتلا دارد بنابراین ژن‌های متعدد و متفاوت هریک تأثیر اندک ولی مهم بر ریسک بیماری دارند. در جمعیت‌های مختلف مجموعه‌های ژنی متفاوت در مستعدسازی ابتلا به بیماری دخیل هستند و میزان هم‌پوشانی این ژن‌ها در جمعیت‌های متفاوت متغیر است. توزیع جغرافیایی ناهمگون بیماری نیز مؤید این مطلب است. در این مطالعه مشخص شد ناحیه پروموتری ژن IL7Rα دارای تأثیر معنی‌داری در بیماری MS می باشد بنابراین از این ناحیه ژنی می توان به عنوان یک بیومارکر در تشخیص زود هنگام MS استفاده کرد. بررسی هم‌بستگی چند شکلی‌های مورد مطالعه در حجم بزرگ‌تری از تعداد نمونه‌ها و نژادهای دیگر ایرانی برای به دست آوردن تصویر بهتر پیشنهاد می‌گردد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری در دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز به خاطر همکاری‌هایشان جهت انجام این مطالعه کمال قدردانی را دارند. از بیماران مبتلا به MS، افراد سالم و انجمن MS خوزستان به خاطر مساعدت و هم یاری‌شان سپاسگزاریم.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

منابع

1. Akkad DA, Hoffjan S, Petrasch-Parwez E, Beygo J, Gold R, Epplen JT. Variation in the IL7RA and IL2RA genes in German multiple sclerosis patients. Journal of autoimmunity. 2009;32(2):110-5.
2. Alcina A, Fedetz M, Ndagire D, Fernandez O, Leyva L, Guerrero M, Arnal C, Delgado C, Matesanz F. The T244I variant of the interleukin- 7 receptor- alpha gene and multiple sclerosis. Tissue antigens. 2008;72(2):158-61.
3. Allen IV. The pathology of multiple sclerosis-fact, fiction and hypothesis. Neuropathology and applied neurobiology. 1981;7(3):169-82.
4. Broux B, Hellings N, Venken K, Rummens JL, Hensen K, Van Wijmeersch B, Stinissen P. Haplotype 4 of the multiple sclerosis-associated interleukin-7 receptor alpha gene influences the frequency of recent thymic emigrants. Genes and immunity. 2010;11(4):326-33.
5. Booth DR, Arthur AT, Teutsch SM, Bye C, Rubio J, Armati PJ, Pollard JD, Heard RN, Stewart GJ, Southern MS Genetics Consortium. Gene expression and genotyping studies implicate the interleukin 7 receptor in the pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis. Journal of molecular medicine. 2005;83(10):822-30.
6. Cox AL, Thompson SA, Jones JL, Robertson VH, Hale G, Waldmann H, Compston DA, Coles AJ. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. European journal of immunology. 2005;35(11):3332-42.
7. Dean G. How many people in the world have multiple sclerosis?. Neuroepidemiology. 1994;13(1-2):1-7.
8. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, Ebers GC, Esiri MM. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. Brain. 2006;129(6):1507-16.
9. Ebers G.C., Bulman D.E., Sadovnick A.D., Paty D.W., Warren S., Hader W. A 581 population-based study of multiple sclerosis in twins, N Engl J. Med. 1986; 315 (26): 1638–1642.
10. Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. The Lancet. 2004 ;363(9423):1773-4.
11. Fernald GH, Yeh RF, Hauser SL, Oksenberg JR, Baranzini SE. Mapping gene activity in complex disorders: Integration of expression and genomic scans for multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2005;167(1):157-69.
12. Fry TJ, Mackall CL. Interleukin-7: from bench to clinic. Blood. 2002 ;99(11):3892-904.
13. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, Caillier SJ, Ban M, Goris A, Barcellos LF, Lincoln R. Interleukin 7 receptor α chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. Nature genetics. 2007 ;39(9):1083-91.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

14. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen HC, Brønnum-Hansen H, Kyvik KO. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. Multiple sclerosis. 2005;11(5):504-10.
15. Hillert J. Human leukocyte antigen studies in multiple sclerosis. Annals of neurology. 1994;36(S1):S15-7.
16. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. Nature Reviews Genetics. 2005;6(2):95-108.
17. Libbey JE, McCoy LL, Fujinami RS. Molecular mimicry in multiple sclerosis. International review of neurobiology. 2007;(31) 79:127-47.
18. Lundmark F. Genetic analysis of IL7R and other immune-regulatory genes in multiple sclerosis. Institutionen för klinisk neurovetenskap/Department of Clinical Neuroscience; 2007.
19. Mazzucchelli R, Durum SK. Interleukin-7 receptor expression: intelligent design. Nature Reviews Immunology. 2007;7(2):144-54.
20. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50:121-127.
21. McKay FC, Swain LI, Schibeci SD, Rubio JP, Kilpatrick TJ, Heard RN, Stewart GJ, Booth DR. Haplotypes of the interleukin 7 receptor alpha gene are correlated with altered expression in whole blood cells in multiple sclerosis. Genes and immunity. 2008;9(1):1-6.
22. Moones Heidari, Mehrdad Behmanesh, and Mohammad-Ali Sahraian. Variation in SNPs of the IL7Ra Gene is Associated with Multiple Sclerosis in the Iranian Population. Immunological Investigations, 00:1–11, 2011 .
23. Morrissey PJ, Goodwin RG, Nordan RP, Anderson DI, Grabstein KH, Cosman DA, Sims JO, Lupton ST, Acres BR, Reed SG. Recombinant interleukin 7, pre-B cell growth factor, has costimulatory activity on purified mature T cells. The Journal of experimental medicine. 1989;169(3):707-16.
24. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. Neurology. 1994;44(1):11.
25. Neumann H. Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. Current opinion in neurology. 2003;16(3):267-73.
26. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. Nature Reviews Genetics. 2008 ;9(7):516-26.
27. Ramagopalan SV, Anderson C, Sadovnick AD, Ebers GC, Matesanz F. Genomewide study of multiple sclerosis. N Engl J Med. 2007;357(21):2199-200.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

28. Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, Avogadri F, Sonzogni A, Sampietro GM, Nespoli A, Viale G, Allavena P, Rescigno M. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. Nature immunology. 2005;6(5):507-14.
29. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, Sherry S, Mullikin JC, Mortimore BJ, Willey DL, Hunt SE. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature. 2001;409(6822):928-33.
30. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Party DW, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murrary TJ, Seland TP. A population- based study of multiple sclerosis in twins: update. Annals of neurology. 1993;33(3):281-5.
31. Sadovnick AD, Dyment DA, Ebers GC, Risch NJ, Canadian Collaborative Study Group. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Lancet. 1996;347(9017):1728-30.
32. Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). American journal of human genetics. 1993;52(3):506.
33. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. Nature Reviews Genetics. 2002;3(5):391-7.
34. Teutsch SM, Booth DR, Bennetts BH, Heard RN, Stewart GJ. Identification of 11 novel and common single nucleotide polymorphisms in the interleukin-7 receptor-α gene and their associations with multiple sclerosis. European journal of human genetics. 2003;11(7):509-15.
35. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(22):12877-82.
36. Bowling AC, T Jock Murray MS, Noseworthy JH, Polman CH, Thompson AJ. Multiple sclerosis: the guide to treatment and management. Demos Medical Publishing; 2006.
37. World Health Organization, Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008 .
38. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F, Masterman T, Jonasdottir G, Salter H, Emahazion T, Hellgren D, Falk G, Olsson T, Hillert J. Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. Genes and immunity. 2005;6(2):145-52.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1395.7.25.11.5]
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]