

## Original Article

# The association of 1661AG polymorphism for *CTLA-4* gene in patients with systemic lupus erythematosus

Shojaa M<sup>1,2</sup>, Amoli M<sup>3</sup>, Javid N<sup>4</sup>, Shakeri F<sup>4</sup>, Aghaie M<sup>5\*</sup>, Qorbani M<sup>6</sup>, Rokn-Sharifi Sh<sup>7</sup>, Mohammadi Z<sup>8</sup>, Haghghi H<sup>9</sup>

1- Osteoporosis Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

2- Researcher, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, I. R. Iran.

3- Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

4- Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, I. R. Iran.

5- Joint bone and Connective Tissue Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, I. R. Iran.

6- Department of Public Health, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, I. R. Iran.

8- Tehran International University of Medical Sciences, Damghan Branch, Damghan, I. R. Iran.

7-Rheumatology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

9- Department of Midwifery, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I. R. Iran.

Received October 9, 2013; Accepted March 8, 2014

## Abstract:

**Background:** Cytotoxic lymphocyte antigen-4 (*CTLA-4*) plays an important role in regulating T cell activation. *CTLA-4* gene polymorphism is related to genetic susceptibility to various autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE). This study aimed to evaluate the role of *CTLA-4* polymorphism at positions-1661AG in patients with SLE.

**Materials and Methods:** This study was performed on 180 SLE patients referred to 5th Azar educational hospital (Gorgan, Iran during 2010-2011) and 304 ethnically-and age-matched healthy controls. Polymerase chain reaction restriction fragments length polymorphism (PCR-RFLP) was used to analyze the genotype and allele frequencies of this polymorphism.

**Results:** No statistically significant difference was observed between the studied genotypic and allelic frequencies between the SLE patients and healthy controls. Moreover, no significant correlation was found between the different risk factors (e.g., age, ethnicity, history of the disease and the parents' relationship) and the different genotypes.

**Conclusion:** Results suggest that the -1661AG polymorphism in the promoter region of the *CTLA-4* gene has no role in the genetic susceptibility to SLE.

**Keywords:** *CTLA-4* antigen, Lupus polymorphism *CTLA-4*, Polymorphism, Promoter, 1661AG

\* Corresponding Author.

Email: mehrdad1390@gmail.com

Tel: 0098 171 442 1654

Fax: 0098 171 442 1654

Conflict of Interests: No

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences August, 2014; Vol. 18, No 3, Pages 247-252*

Please cite this article as: Shojaa M, Amoli M, Javid N, Shakeri F, Aghaie M, Qorbani M, et al. The association of 1661AG polymorphism for *CTLA-4* gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Feyz* 2014; 18(3): 247-52.

# همراهی پلیمورفیسم 1661AG ژن رمز کننده آنتی ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتو توکسیک در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس سیستمیک

۱۰۱ مهدیه شجاع<sup>۱</sup>، مهسا آملی<sup>۲</sup>، نائمه جاوید<sup>۳</sup>، فاطمه شاکری<sup>۴</sup>، مهرداد آقایی<sup>۵</sup>، مصطفی قربانی<sup>۶</sup>، شیما رکن شریفی<sup>۷</sup>، زهرا محمدی<sup>۸</sup>، هاجر حقیقی<sup>۹</sup>

## خلاصه:

سابقه و هدف: آنتی ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتو توکسیک نقش مهمی در بازدارندگی فعالیت سلول‌های T و در نتیجه، جلوگیری از اختلالات خودایمنی نظیر بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک بر عهده دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی همراهی پلیمورفیسم 1661AG با بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر بر روی کلیه بیماران مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی بیمارستان ۵ آذربایجان طی سال ۱۳۸۸ انجام شد. ۱۸۰ فرد بیمار و ۳۰۴ فرد سالم که از لحاظ سن و قومیت با افراد بیمار همسان بودند، وارد مطالعه شدند. جهت تعیین فراوانی ال‌ها و ژنوتیپ‌ها از تکنیک PCR-RFLP استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین بیماری، آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف وجود ندارد. هم‌چنین، رابطه سن، قومیت، سابقه بیماری در خانواده و رابطه خویشاوندی والدین با هیچ‌یک از ژنوتیپ‌های مورد بررسی معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: نتایج بررسی حاضر نشان داد پلیمورفیسم 1661AG ارتباطی با ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک ندارد. واژگان کلیدی: CTLA-4، لوپوس اریتماتوس سیستمیک، پلیمورفیسم، پروموتور، ۱۶۶۱AG

دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۳، صفحات ۲۵۲-۲۴۷

به طوری که در موارد التهابات خود اینمنی، ژن ۴-CTLA گیرنده-های سلول‌های T را تضعیف می‌کند تا از پاسخ‌های واکنشی جلوگیری کند [۸,۷]. مشاهده شده است که بیان CTLA-4 در بیماران مبتلا به لوپوس فعال افزایش می‌یابد و این افزایش می‌تواند دلالت بر نقش CTLA-4 در پاتوژن‌زی بیماری لوپوس داشته باشد [۹]. یکی از پلیمورفیسم‌های ژن ۴ CTLA که ارتباط آن با بیماری لوپوس در جمعیت‌های مختلف بررسی شده است، ۱۶۶۱AG می‌باشد [۱۰,۱۱,۸]، که در مطالعه حاضر با توجه به اهمیت بیماری به ارتباط این پلیمورفیسم با بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک به روش PCR-RFLP در شهرستان گرگان پرداخته شده است.

## مواد و روش‌ها

مطالعه مورد- شاهدی حاضر بر روی تمامی بیماران مبتلا به لوپوس که طی سال ۱۳۸۸ به درمانگاه تخصصی بیمارستان آموزشی درمانی ۵ آذربایجان مراجعه کرده بودند، انجام شد. پس از تایید بیماری با استفاده از معیارهای ACR [۱۲] و نظر پزشک فوق تخصص، ۱۸۰ بیمار وارد مطالعه شدند. ۳۰۴ فرد سالم که از لحاظ سن و جنسیت با گروه بیمار هم‌خوانی داشتند و از بخش‌های داخلی و جراحی انتخاب شده بودند، به شرطی که سابقه هیچ‌گونه اختلال اینمنی نداشته باشند نیز به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. از کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه رضایت‌نامه

## مقدمه

بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک (SLE) یک اختلال خود اینمنی با علت ناشناخته می‌باشد که با تولید اتوآنتی‌بادی علیه اجزای سلولی منجر به فعال شدن سلسه‌ای از واکنش‌های ایمونو-لوزیک و التهابی شده و در نهایت موجب بروز تخریب سلولی و بافتی می‌گردد [۱,۲]. بیش از یک میلیون نفر در آمریکا به این بیماری مبتلا می‌باشند و شیوع آن در اروپا ۲/۲ تا ۱۴/۱ مورد به ازای هر صد هزار نفر می‌باشد [۳,۴]. شیوع بیماری در ایران ۴۰ مورد به ازای هر صد هزار نفر گزارش شده است [۵]. هرچند علل و پاتوژن‌زی بیماری ناشناخته می‌باشد، اما به نظر می‌رسد که فاکتورهای محیطی و رژیمیکی هر دو در بروز بیماری دخیل باشند [۶].

<sup>۱</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات استتوپورز، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

<sup>۳</sup> استادیار، پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۴</sup> مریم، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی گلستان

<sup>۵</sup> استادیار مرکز تحقیقات استتووان، مفاضل و بافت هبند، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

<sup>۶</sup> استادیار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج

<sup>۷</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۸</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد رژیمیک، دانشگاه بین المللی تهران، واحد دامغان

<sup>۹</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

\* نشان نویسنده مسئول

گرگان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

تلفن: ۰۱۷۱۴۴۲۱۶۵۴ - ۰۱۷۱۴۴۲۱۶۵۴ دوپلوجس؛

پست الکترونیک: mehrdad1390@gmail.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۱۲/۱۷ تاریخ دریافت: ۹۲/۱۲/۱۷

ژنوتیپ به طور جداگانه محاسبه گردید.  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

تعداد ۱۸۰ بیمار مبتلا به لوپوس وارد مطالعه شدند که ۹۱/۷ درصد بیماران (نفر) را زنان تشکیل می دادند. میانگین سنی بیماران  $۳۲/۹۹ \pm ۱۰/۴۵$  با محدوده سنی ۱۳ تا ۷۰ سال گزارش شد. به علاوه، ۳۰۴ نفر (۱۸۱ زن و ۲۳ نفر مرد) که سابقه هیچ گونه بیماری خود اینمی نداشتند و از نظر قومیت و سن با افراد بیمار همسان بودند به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. در جدول شماره ۱ به همراهی بیماری و برخی از ریسک فاکتورهای آن اشاره شده است؛ همان گونه که مشاهده می گردد هیچ یک از فاکتورهای مورد بررسی ارتباط معنی داری با پلی-مورفیسم 1661AG نداشتند. در جدول شماره ۲ به فراوانی آلل ها و ژنوتیپ ها و همراهی آنها با بیماری پرداخته شده است. در بررسی فراوانی ژنوتیپ ها، ژنوتیپ غالب در هر دو گروه AA بود. در مجموع، فراوانی هریک از ژنوتیپ ها در دو گروه بیمار و سالم بسیار شبیه به یکدیگر بودند. همان طور که مشاهده می گردد تفاوت معنی داری در فراوانی هیچ یک از آلل ها و ژنوتیپ ها بین بیماران و گروه شاهد مشاهده نگردید.

کتبی دریافت شد. اطلاعات فردی مورد نیاز و علامت بالینی بیماران مورد بررسی قرار گرفت و در چک لیست از پیش تعیین شده ثبت گردید. از تمامی بیماران نمونه خون محیطی جهت آزمایشات گرفته شد. DNA بیماران و گروه شاهد از گلوبول های سفید خون محیطی با استفاده از پروتکل استاندارد کیت (Roche Applied Science) استخراج گردید. استخراج شده با پرایمرهای اختصاصی ناحیه پرموتور ژن شامل:

Forward 5'- CTAAGAGCATCCGCTGCACCT-3'  
Reverse 5'- TTGGTGTGATGCACAGAACCTT-3'  
PCR با استفاده از تکنیک PCR تکثیر گردید. برنامه واکنش شامل ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه، ۳۰ چرخه، با بازشدن اولیه در ۹۴ درجه به مدت ۱۵ ثانیه، چسبیدن پرایمر ۳۰ ثانیه در ۵۸ درجه، گسترش ۴۵ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی گراد و گسترش نهایی ۷ دقیقه در ۷۲ درجه بود. در مرحله بعد محصولات PCR با روش New RFLP و با استفاده از آنزیم محدود کننده Bbv1 (England BioLabs) مورد بررسی قرار گرفتند. نتیجه واکنش ها توسط ژل آگاروز ۲ درصد و با رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید مشاهده گردید. قطعات به دست آمده برای آلل A، ۳۴۷ و ۱۳۹ جفت باز و برای آلل G، ۴۸۶ جفت باز بودند (شکل شماره ۱). اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای آنالیز داده ها از آزمون مجدول کای استفاده شد و نسبت شانس ابتلا به بیماری برای هر آلل و

جدول شماره ۱- ارتباط بین ژنوتیپ های پلی مورفیسم 1661AG و ریسک فاکتورهای بیماری

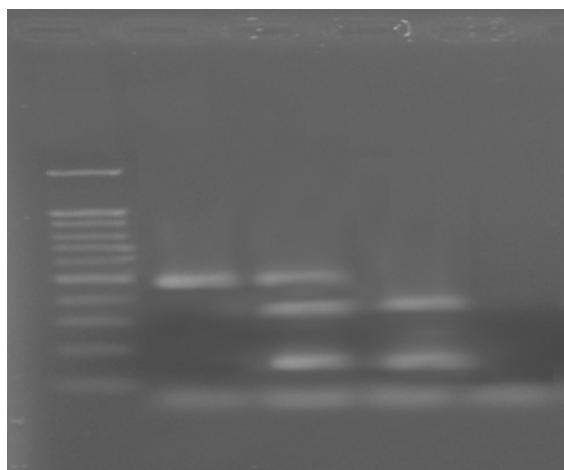
P	کل (%)	ریسک فاکتور			
		(%)GG	(%)AG	(%)AA	
0/۴۵	(۲/۲)۴	(۰/۰)۱	(۱/۱)۲	(۰/۰)۱	کمتر از ۱۵ سال
	(۸۶/۱)۱۵۵	(۲۶/۷)۴۸	(۲۸/۹)۵۲	(۳۰/۰)۵۵	۱۵-۴۵ سال
	(۱۱/۷)۲۱	(۳/۴)۶	(۲/۸)۵	(۵/۰)۱۰	بیش از ۴۵ سال
0/۹۲	(۱۵)۲۷	(۴/۵)۸	(۵)۹	(۵/۰)۱۰	بله
	(۸۵)۱۵۳	(۲۶/۱)۴۷	(۲۷/۸)۵۰	(۳۱/۱)۵۶	خریر
0/۸۶	(۳۷/۲)۶۷	(۱۱/۱)۲۰	(۱۲/۲)۲۲	(۱۳/۹)۲۵	بله
	(۶۲/۸)۱۱۳	(۱۹/۵)۳۵	(۲۰/۷)۳۷	(۲۲/۸)۴۱	خریر
0/۵۹	(۵۳/۹)۹۷	(۱۵/۶)۲۸	(۱۷/۲)۳۱	(۲۱/۱)۳۸	فارس
	(۲۸/۹)۵۲	(۱۰/۶)۱۹	(۱۱/۱)۲۰	(۷/۰)۱۳	ترکمن
	(۱۷/۲)۳۱	(۴/۵)۸	(۴/۵)۸	(۸/۰)۱۵	سایر

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی آلل و ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم 1661AG در افراد مورد مطالعه

پلی‌مورفیسم 1661	بیماران(%)	کترل(%)	P	(95% CI)OR
ژنوتیپ	AA	۱۱۲(۳۶/۸)	.۰/۴۹	(۰/۶۶-۱/۴۳)۰/۹۷
AG	۵۹(۳۲/۸)	۱۰۳(۳۳/۹)	.۰/۴۲	(۰/۶۳-۱/۳۹)۰/۹۴
GG	۵۵(۳۰/۶)	۸۹(۲۹/۳)	.۰/۴۹	(۰/۶۸-۱/۵۳)۱/۰۲
جمع		۳۰۴	۱۸۰	
آل	A	۱۹۰(۵۲/۸)	.۰/۳۲	(۰/۵۹-۱/۳۲)۰/۸۹
G	G	۱۷۰(۴۷/۲)	.۰/۵	(۰/۸۷-۱/۴۴)۰/۹۸
جمع		۳۶۰	۶۰۸	

M 1 2 3

(bp)



شکل شماره ۱- پلی‌مورفیسم 318CT ژن 4-CTLA. الکتروفورز ژل آگاروز. M مارکر ۱۰۰ جفت بازی، (۱) ژنوتیپ GG ۴۸۶ (جفت باز)، (۲) ژنوتیپ AG ۴۸۶ و ۳۴۷ و ۱۳۹ جفت باز، (۳) ژنوتیپ AA ۳۴۷ و ۱۳۹ جفت باز.

که هیچ یک از آنها ارتباط معنی‌داری بین بیماری و پلی‌مورفیسم مورد نظر گزارش نکردند [۱۷، ۱۵، ۱۱، ۱۰، ۸]. با وجود یکسان بودن نتایج بررسی حاضر با سایر مطالعات انجام شده، قابل ذکر است که تعداد بیماران و گروه کترل در تمامی مطالعات یافته شده کمتر از بررسی حاضر می‌باشد. هم‌چنین، اگرچه اکثربت مطالعات انجام شده در مناطق مختلف آسیایی نظیر چین، کره، ژاپن و مالزی می‌باشد [۱۷، ۱۵، ۱۱، ۱۰]. اما مطالعه‌ای که Parks و همکاران در آمریکا در دو گروه آمریکایی و آفریقایی-آمریکایی انجام دادند نیز در تایید بررسی حاضر و دیگر مطالعات انجام شده می‌باشد [۸]. در مطالعه حاضر فراوانی آلل G با ۴۷/۲ درصد و ۴۶/۲ درصد و آلل A با فراوانی ۵۲/۸ و ۵۳/۸ به ترتیب در بیماران و گروه کترل بسیار به یکدیگر نزدیک می‌باشد، در حالی که در سایر مطالعات انجام شده فراوانی آلل A در هر دو گروه بسیار بیشتر از آلل G می‌باشد. به طور مثال در مطالعه‌ای که در ژاپن انجام شد

## بحث

اگرچه علت بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک تاکنون ناشناخته باقی مانده است، اما شواهد نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم‌های ژن 4-CTLA نقش مهمی در ابتلا به بیماری لوپوس ایفا می‌کنند. برخی مطالعات ارتباط معنی‌داری بین بیماری و پلی‌مورفیسم‌های ژن 4-CTLA عنوان کرده‌اند [۱۳، ۹-۱۱]، در حالی که برخی دیگر هرگونه ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن و بیماری لوپوس را رد کرده‌اند [۱۴-۱۷]. در مطالعه حاضر نه تنها هیچ یک از ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی‌مورفیسم 1661AG ارتباط معنی‌داری با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک نداشتند، بلکه علی‌رغم تعداد بالای گروه کترل، فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های متفاوت در هر دو گروه بسیار نزدیک به یکدیگر بودند. در جستجوهای جامعی که انجام شد در مجموع ۶ مطالعه یافت شد که در آن به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم مورد نظر با بیماری لوپوس پرداخته شده بود

پذیرد تا بتوان نتیجه‌گیری کامل تری در مورد تاثیر پلی مورفیسم مورد بررسی بر بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک در منطقه به دست آورد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج یکسان از مطالعه حاضر و سایر مطالعاتی که در قومیت‌ها و نواحی مختلف جغرافیایی صورت گرفته است، شاید بتوان این چنین نتیجه‌گیری کرد که پلی مورفیسم 1661AG ۱۷۰ تاثیر از قومیت و نژاد نبوده و ارتباطی با بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک ندارد. هم‌چنین، ریسک فاکتورهای احتمالی بیماری نیز در بررسی حاضر ارتباطی با پلی مورفیسم مورد بررسی نشان ندادند. لذا، با توجه به تنوع قومیتی در کشور و عدم انجام مطالعه مشابه، بررسی‌های بیشتر جهت دست‌یابی به نتایج قوی‌تر توصیه می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه بیماران و افرادی که در جمع‌آوری داده‌های این مطالعه ما را یاری رساندند و هم‌چنین معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان که هزینه این طرح را تأمین نمودند، قدردانی می‌شود.

### References:

- [1] Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. *Cell* 1996; 85(3): 303-6.
- [2] Utz PJ. Multiplexed assays for identification of biomarkers and surrogate markers in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13(5): 304-11.
- [3] Marshall E. Lupus: mysterious disease holds its secrets tight. *Science* 2002; 296(5568): 689-91.
- [4] Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol* 2000; 27(3): 685-91.
- [5] Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. WHO-ILAR COPCORD Study AND (Stage 1, Urban Study) AND in Iran. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1384.
- [6] Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun* 2007; 8(6): 445-55.
- [7] Eagar TN, Karandikar NJ, Bluestone JA, Miller SD. The role of CTLA-4 in induction and maintenance of peripheral T cell tolerance. *Eur J Immunol* 2002; 32(4): 972-81.
- [8] Parks CG, Hudson LL, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, et al. CTLA-4 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a population-based study of whites and African-Americans in the southeastern United States. *Lupus* 2004; 13(10): 784-91.
- [9] Lee YH, Kim YR, Ji JD, Sohn J, Song GG. Polymorphisms of the CTLA-4 exon 1 and promoter gene in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(9): 601-5.
- [10] Taha Khalaf A, Song JQ, Gao TT, Yu XP, Lei TC. CTLA-4 Gene Polymorphism and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus in the Chinese Population. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 167395.
- [11] Hudson LL, Rocca K, Song YW, Pandey JP. CTLA-4 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus: a highly significant association with a determinant in the promoter region. *Hum Genet* 2002; 111(4-5): 452-5.
- [12] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725.
- [13] Fernandez-Blanco L, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. A CTLA-4 polymorphism associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50(1): 328-9.

فراوانی آلل A ۸۹/۹ درصد در گروه بیماران و ۸۵/۲ درصد در گروه کنترل گزارش شد، این در حالی است که آلل G از فراوانی ۱۰/۱ درصد در بیماران و ۱۴/۸ درصد در افراد سالم برخوردار بود [۱۵]. اگرچه الگوی فراوانی آلل‌ها در مطالعه حاضر کاملاً متفاوت از سایر مطالعات می‌باشد، اما این ارتباط به لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد. در مطالعه حاضر هم‌چنین تاثیر برخی فاکتورها نظیر سن، قومیت، سابقه بیماری در خانواده و وجود رابطه خویشاوندی پدر-مادر مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده گردید که اگرچه ۸۵ درصد بیماران سابقان از ابتلا به بیماری در خانواده عنوان نکردند و والدین ۱۱۳ نفر (۶۲/۸ درصد) از بیماران هیچ نسبت فamilی با یکدیگر نداشتند، اما ارتباط هیچ‌یک از ریسک فاکتورهای مورد بررسی با ژنتیپ‌های مختلف معنی‌دار نبود. از آنجا که هیچ‌یک از مطالعات انجام شده به بررسی ارتباط ریسک ۱661AG ۱۷۰ فاکتورهای مختلف با ژنتیپ‌های پلی مورفیسم نپرداخته‌اند، در مطالعه حاضر امکان بررسی و مقایسه نتایج مطالعه حاضر با سایر بررسی‌های انجام شده میسر نگردد. با توجه به این که مطالعه حاضر اولین بررسی می‌باشد که در ایران و منطقه خاورمیانه در این خصوص به انجام رسیده است و بیشتر بررسی‌های انجام شده در جمعیت آسیایی می‌باشد، پیشنهاد می‌گردد مطالعات دیگری با حجم نمونه بالاتر، در سایر مناطق کشور انجام

- [14] Kimkong I, Nakkuntod J, Sae-Ngow S, SnabboonT, Avihingsanon Y, Hirankarn N. Association between CTLA-4 polymorphisms and the susceptibility to systemic lupus erythematosus and Graves'disease in Thai population. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29(3): 229-35.
- [15] Takeuchi F, Nakae N, Kawasugi K, Mori M, Kuwata S, Tanimoto K. The CTLA-4, 1661A/G and, 1772T/C dimorphisms in Japanese patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2007; 27(8): 785-7.
- [16] Aguilar F, Torres B, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A, Gonzalez-Escribano MF. CTLA4 polymorphism in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2003; 64(10): 936-40.
- [17] Chua KH, Puah SM, Chew CH, Tan SN, Lian LH. Study of the CTLA-4 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus (SLE) samples from Malaysia. *Ann Hum Biol* 2010; 37(2): 274-80.