Original Article

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

Shojaa M[1,2], Amoli M[3], Javid N[4], Shakeri F[4], Aghaie M[5*], Qorbani M[6], Rokn-Sharifi Sh[7], Mohammadi Z[8], Haghighi H[9]

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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

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

مهدیه شجاع[۱و۲]، مهسا آملی[۳]، نائمه جاوید[۴]، فاطمه شاکری[۴]، مهرداد آقایی[۵*]، مصطفی قربانی[۶]، شیما رکن شریفی[۷]، زهرا محمدی[۸]، هاجر حقیقی[۹]

خلاصه:

سابقه و هدف: آنتی‌ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتوتوکسیک 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 مراجعه‌کننده به درمانگاه تخصصی بیمارستان ۵ آذر شهر گرگان 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 الل‌ها 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 اریتماتوی سیستمیک، پلی‌مورفیسم، پروموتور، 1661AG

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

مقدمه

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

[۱] پژوهشگر، مرکز تحقیقات استئوپورز، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۲] پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

[۳] استادیار، پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۴] مربی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

[۵] استادیار، مرکز تحقیقات استخوان، مفاصل و بافت همبند، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

[۶] استادیار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج

[۷] پژوهشگر، مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۸] دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه بین المللی تهران، واحد دامغان

[۹] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

* **نشانی نویسنده مسئول:**
گرگان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

تلفن: ۰۱۷۱۴۴۲۱۶۵۴ **دورنویس:** ۰۱۷۱۴۴۲۱۶۵۴

پست الکترونیک: mehrdad1390@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۱۷ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۲/۱۲/۱۷

به‌طوری‌که در موارد التهابات خود ایمنی، ژن CTLA-4 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 پاتوژنز بیماری لوپوس داشته باشد [۹]. یکی از پلی‌مورفیسم‌های ژن CTLA-4 که ارتباط آن با بیماری لوپوس در جمعیت‌های مختلف بررسی شده است، 1661AG می‌باشد [۱۱،۱۰،۸]، که در مطالعه حاضر با توجه به اهمیت بیماری به ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک به‌روش PCR-RLFP 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 آذر شهرستان گرگان 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 شرطی‌که سابقه هیچ‌گونه اختلال ایمنی نداشته باشند نیز به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. از کلیه افراد شرکت‌کننده در مطالعه رضایت‌نامه

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

کتبی دریافت شد. اطلاعات فردی مورد نیاز و علائم 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 شـد. DNA بیماران و گروه شاهد از گلبول‌های سفید خون محیطی با استفاده از پروتکل استاندارد کیت (Roche Applied Science) استخراج گردید. DNA استخراج شده با پرایمرهای اختصاصی ناحیه پروموتور ژن شامل:

Forward 5'- CTAAGAGCATCCGCTGCACCT-3'
Reverse 5'- TTGGTGTGATGCACAGAAGCCTTT-3'

و با استفاده از تکنیک PCR تکثیر گردید. برنامه واکنش PCR شامل ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه، ۳۰ چرخه، با بازشدن اولیه در ۹۴ درجه به‌مدت ۱۵ ثانیه، چسبیدن پرایمر ۳۰ ثانیه در ۵۸ درجه، گسترش ۴۵ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد و گسترش نهایی ۷ دقیقه در ۷۲ درجه بود. در مرحله بعد محصولات PCR با روش RFLP و با استفاده از آنزیم محدود کننده Bbv1 (New England BioLabs) مورد بررسی قرار گرفتند. نتیجه واکنش‌ها توسط ژل آگاروز ۲ درصد و با رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید مشاهده گردید. قطعات به‌دست آمده برای آلل **A** ، ۳۴۷ و ۱۳۹ جفت باز و برای آلل G، ۴۸۶ جفت باز بودند (شکل شماره ۱). اطلاعات به‌دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای آنالیز داده‌ها از آزمون مجذور کای استفاده شد و نسبت شانس ابتلا به بیمـاری بـرای هـر آلـل و ژنوتیپ به‌طور جداگانه محاسبه گردید. $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

تعداد ۱۸۰ بیمار مبتلا به لوپوس وارد مطالعه شدند که ۹۱/۷ درصد بیماران (۱۶۵ نفر) را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی بیماران ۱۰/۴۵±۳۲/۹۹ با محدوده سنی ۱۳ تا ۷۰ سال گزارش شد. به‌علاوه، ۳۰۴ نفر (۱۸۱ زن و ۲۳ نفر مرد) که سابقه هیچ‌گونه بیماری خود ایمنی نداشتند و از نظر قومیت و سن با افراد بیمار هم‌سان بودند به‌عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. در جدول شماره ۱ به همراهی بیماری و برخی از ریسک فاکتورهای آن اشاره شده است؛ همان‌گونه که مشاهده می‌گردد هیچ‌یک از فاکتورهای مورد بررسی ارتباط معنی‌داری با پلی-مورفیسم 1661AG نداشتند. در جدول شماره ۲ به فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها و همراهی آنها با بیماری پرداخته شده است. در بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها، ژنوتیپ غالب در هر دو گروه AA بود. در مجموع، فراوانی هریک از ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و سالم بسیار شبیه به یکدیگر بودند. همان‌طور که مشاهده می‌گردد تفاوت معنی‌داری در فراوانی هیچ‌یک از آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها بین بیماران و گروه شاهد مشاهده نگردید.

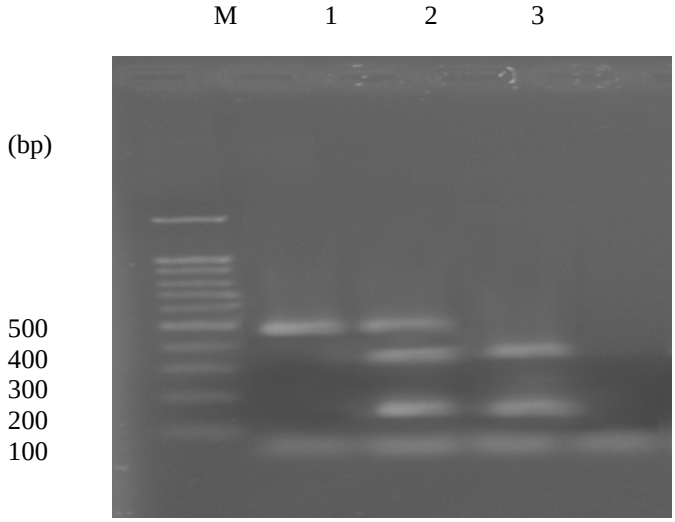
جدول شماره ۱- ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم 1661AG و ریسک فاکتورهای بیماری

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

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

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

پلی مورفیسم 1661		بیماران(٪)	کنترل(٪)	*P*	(95% CI)OR
ژنوتیپ	AA	(۳۶/۷)۶۶	(۳۶/۸)۱۱۲	۰/۴۹	(۰/۶۶-۱/۴۳)۰/۹۷
	AG	(۳۲/۸)۵۹	(۳۳/۹)۱۰۳	۰/۴۲	(۰/۶۳-۱/۳۹)۰/۹۴
	GG	(۳۰/۶)۵۵	(۲۹/۳)۸۹	۰/۴۹	(۰/۶۸-۱/۵۳)۱/۰۲
جمع		۱۸۰	۳۰۴		
آلل	A	(۵۲/۸)۱۹۰	(۵۳/۸)۳۲۷	۰/۳۲	(۰/۵۹-۱/۳۲)۰/۸۹
	G	(۴۷/۲)۱۷۰	(۴۶/۲)۲۸۱	۰/۵	(۰/۶۷-۱/۴۴)۰/۹۸
جمع		۳۶۰	۶۰۸		



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

بحث

اگرچه علت بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک تاکنون ناشناخته باقی مانده است، اما شواهد نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم-های ژن CTLA-4 نقش مهمی در ابتلا به بیماری لوپوس ایفا می-کنند. برخی مطالعات ارتباط معنی‌داری بین بیماری و پلی-مورفیسم‌های ژن CTLA-4 عنوان کرده‌اند [۱۱-۱۳،۹]، در حالی-که برخی دیگر هرگونه ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن و بیماری لوپوس را رد کرده‌اند [۱۷-۱۴]. در مطالعه حاضر نه تنها هیچ‌یک از ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی‌مورفیسم 1661AG ارتباط معنی‌داری با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک نداشتند، بلکه علی‌رغم تعداد بالای گروه کنترل، 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 که هیچ‌یک 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 کنترل در تمامی مطالعات یافت شده کمتر از بررسی حاضر می‌باشد. هم‌چنین، اگرچه اکثریت 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 به‌ترتیب در بیماران و گروه کنترل بسیار به یکدیگر نزدیک می‌باشد، در حالی‌که در سایر مطالعات انجام شده فراوانی آلل A در هر دو گروه بسیار بیشتر از آلل G می‌باشد. به‌طور مثال در مطالعه‌ای که در ژاپن انجام شد

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

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 کاملا 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 سابقه‌ای از ابتلا به بیماری در خانواده عنوان نکردند و والدین ۱۱۳ نفر (۶۲/۸ درصد) از بیماران هیچ نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند، اما ارتباط هیچ‌یک از ریسک فاکتورهای مورد بررسی با ژنوتیپ‌های مختلف معنی‌دار نبود. از آنجا که هیچ‌یک از مطالعات انجام شده به بررسی ارتباط ریسک فاکتورهای مختلف با ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم 1661AG نپرداخته‌اند، در مطالعه حاضر امکان بررسی و مقایسه نتایج مطالعه حاضر با سایر بررسی‌های انجام شده میسر نگردید. 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 بررسی-های انجام شده در جمعیت آسیایی می‌باشد، پیشنهاد می‌گردد مطالعات دیگری با حجم نمونه بالاتر، در سایر مناطق کشور انجام پذیرد تا بتوان نتیجه‌گیری کامل‌تری در مورد تاثیر پلی‌مورفیسم 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 پلی‌مورفیسم 1661AG متاثر از قومیت و نژاد نبوده و ارتباطی با بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک ندارد. هم‌چنین، ریسک فاکتورهای احتمالی بیماری نیز در بررسی حاضر ارتباطی با پلی‌مورفیسم 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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]

[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, Nakaue 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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-18]