*Original Article*

# Relationship between the IL28B gene-related single-nucleotide polymorphism of rs8099917 and susceptibility to hepatitis C infection in Iranian population

**Sadat-Larijani M[1], Nikbin M[2], Bakhshi-Khaniki GHR[3], Talebi S[4], Aghasadeghi MR[5], Sadat SM[5*]**

1- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Payam Noor University, Shahre rey, I. R. Iran.
2- Iranian Liver Charity, Tehran, I. R. Iran.
3- Department of Biology, Faculty of Basic Science, Payame Noor University, Tehran, I. R. Iran.
4- Department of Biostatistics and Epidemiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
5- Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, I. R. Iran.

Received September 24, 2014; Accepted February 19, 2015

## Abstract:

**Background:** The current medical treatment for hepatitis C is a combination of antiviral therapy along with pegylated interferon alpha and ribavirin. Recent studies have demonstrated that single nucleotide polymorphisms near the interleukin 28B gene coding for IFN-λ3 were associated with the antiviral response. Therefore, this study aimed to determine the frequency of G/T polymorphism of rs8099917 among the Iranian population.
**Materials and Methods:** This cross-sectional study was performed on 93 blood samples (71 sensitive and 22 resistant to treatment) collected from individuals suffering from chronic HCV, and 57 healthy controls. DNA was extracted from the samples and the frequency of the polymorphism was analyzed using the PCR-RFLP method. Finally, the products were detected on 3.5% agarose gel electrophoresis.
**Results:** The frequency of the G/T polymorphism between the healthy individuals and patients were TT: 75%, TG: 23%, GG: 2%, and TT: 57%, TG: 35%, GG: 8%, respectively. Moreover, the TT genotype was identified in 46 patients of whom 71 achieved SVR, while the GT heterozygous was found in 33 patients and SVR was achieved in 19. Finally, the GG was detected in 7 patients and only one patient was resistant to treatment.
**Conclusion:** Results show a significant effect of G allele on susceptibility to HCV compared to the other allele T ($P$=0.013). Although no correlation was seen between the polymorphism and SVR among the patients, further studies with more samples are necessary.

**Keywords:** Hepatitis C, IL-28B gene, Polymorphism, rs8099917

*** Corresponding Author.**
**Email:** mehdi_sadat@pasteur.ac.ir
**Tel:** 0098 21 669 69291
**Fax:** 0098 21 669 69291

Conflict of Interests: ***No***

***Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2015; Vol. 19, No 1, Pages 67-75***

***Please cite this article as:*** Sadat-Larijani M, Nikbin M, Bakhshi-Khaniki GHR, Talebi S, Aghasadeghi MR, Sadat SM. Relationship between the IL28B gene-related single-nucleotide polymorphism of rs8099917 and susceptibility to hepatitis C infection in Iranian population. ***Feyz*** 2015; 19(1): 67-75.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

# بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی rs8099917 وابسته به ژن IL 28B با استعداد ابتلا به عفونت HCV در جمعیت ایرانی

مونا سادات لاریجانی [۱]، مهری نیک‌بین [۲]، غلامرضا بخشی خانیکی [۳]، سولماز طالبی [۴]، محمدرضا آقاصادقی [۵]، سید مهدی سادات [۶*]

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** درمان جاری برای HCV تجویز ترکیبی پگ اینترفرون و ریباورین می‌باشد. مطالعات اخیر وجود پلی‌مورفیسم‌هایی در ناحیه پروموتر ژن IL28B را به‌عنوان فاکتور موثر میزبانی در درمان معرفی نموده است. لذا، هدف از مطالعه حاضر بررسی فراوانی پلی-مورفیسم (G/T) مرتبط با rs8099917 در جمعیت ایرانی بوده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه بررسی مقطعی بر روی ۹۳ نمونه خون بیمار (۷۱ بیمار حساس و ۲۲ بیمار مقاوم به درمان) به همراه ۵۷ فرد سالم انجام گردید. پس از استخراج DNA، فراوانی پلی‌مورفیسم‌ها توسط روش PCR -RFLP تعیین شده و در نهایت محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۳/۵ درصد الکتروفورز شدند.

**نتایج:** آنالیز آماری بیانگر توزیع ژنوتایپ G/T در افراد سالم و بیمار به‌ترتیب TT:75%، TG:23%، GG:2% و TT:57%، TG:35% و GG:8% بوده است. از مجموع ۷۱ بیمار حساس، ۴۶ نفر ژنوتایپ TT و از ۳۳ مورد TG، ۱۹ بیمار حساس و از ۷ مورد با ژنوتایپ GG تنها یک نفر مقاوم به درمان بوده است.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به وجود ارتباط معنی‌دار بین وجود آلل G با استعداد ابتلا به عفونت HCV در مقایسه با آلل T ($P$=۰/۰۱۳)، می‌توان گفت که الل G عاملی مستعد کننده برای ریسک ابتلا به بیماری است؛ گرچه رابطه‌ای میان این پلی‌مورفیسم و پاسخ به درمان یافت نشد. به‌هرحال، مطالعه با تعداد نمونه بیشتر ضروری به‌نظر می‌رسد.

**واژگان کلیدی:** هپاتیت C، ژن IL-28B، پلی مورفیسم، rs8099917

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۴، صفحات ۷۵-۶۷

**مقدمه**

بیماری هپاتیت C به‌عنوان یک مشکل گسترده جهانی علی‌رغم تمامی تلاش‌های انجام یافته، هم‌چنان در حال گسترش می‌باشد. مطابق با آخرین آمار منتشر شده بیش از ۱۷۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به این ویروس مبتلا هستند که این آمار حدود ۳ درصد جمعیت جهانی را شامل می‌شود. متأسفانه بیشتر مبتلایان به این ویروس وارد فاز مزمن بیماری شده و تا سیروز کبدی و حتی در برخی موارد سرطان این ارگان مهم پیش می‌روند [۲،۱].

تنها تعداد کمی از این بیماران ویروس را توسط سیستم ایمنی به-طور خودبه‌خود سرکوب می‌کنند. این بیماری سیر پیشرفت کندی داشته و قدرت زیادی برای ورود به فاز مزمن دارد؛ چنین وضعیتی در ۷۰-۵۰ درصد از مبتلایان گزارش شده است و این درحالی است که حدود ۳۰-۲۰ درصد از بیماران در ادامه روند بیماری به سیروز کبدی و در نهایت سرطان کبد مبتلا می‌شوند [۳]. با توجه به اینکه پراکنش این بیماری در بسیاری از کشورها نامعلوم است، این تخمین بر اساس متوسط میزان شیوع در مناطق مختلف انجام گرفته است. محدوده این تخمین‌ها در اروپای شمالی کمتر از ۱ درصد و در شمال آفریقا بیشتر از ۹/۲ درصد است [۵،۴]. شیوع HCV در ایران حدود ۱ درصد گزارش شده است که این میزان با توجه به اینکه کشور ایران در منطقه پرشیوع خاورمیانه قرار گرفته، میزان به‌نسبت پایینی است [۶،۴]. از جمله مواردی که در زمره موقعیت‌های با خطر بالا برای ابتلا به این بیماری می‌شود، می‌توان به انتقال از مادر به جنین، تزریق وریدی در معتادان، مواجهه اتفاقی با سرنگ آلوده، پیوند اعضا و همودیالیز اشاره نمود [۷]. روابط جنسی پرخطر، خالکوبی، و انتقال نازوکومیال (بیمار-ستانی) نیز از دیگر ریسک فاکتورهای انتقال این عفونت می‌باشد [۹،۸]. در حال حاضر درمان موثر و استاندارد برای بیماران HCV مزمن، ترکیبی از پگ اینترفرون و ریباورین می‌باشد [۱۲-۱۰].

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد رشته ژنتیک، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، مرکز شهرری

[۲] متخصص عفونی، انجمن خیریه حمایت از بیماران کبدی، تهران

[۳] استاد سیتوژنتیک گیاهی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، مرکز تهران شرق

[۴] کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۵] دانشیار، بخش هپاتیت و ایدز انستیتو پاستور ایران، تهران

[۶] استادیار، بخش هپاتیت و ایدز انستیتو پاستور ایران، تهران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، بخش هپاتیت و ایدز

**تلفن:** ۶۶۹۶۹۲۹۱ ۰۲۱ **دورنویس:** ۶۶۹۶۹۲۹۱ ۰۲۱

**پست الکترونیک:** mehdi_sadat@pasteur.ac.ir

**تاریخ دریافت:** ۹۳/۷/۲ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۳/۱۱/۳۰



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

میزان پاسخ ویروسی در میان بیماران مختلف بسته به نوع ژنوتایپ ویروس متغیر است؛ تا جایی‌که بیش از ۸۰ درصد از بیماران حامل ژنوتایپ ۲ و ۳ ویروس HCV و ۵۰-۴۰ درصد از بیماران حامل ژنوتایپ ۱ ویروس مداوا می‌شوند. نوع یک این ویروس ارتباط مستقیمی با عدم پاسخ به درمان کنونی داشته و به‌خصوص ساب-تایپ 1b در این زمینه مشکلات عدیده‌ای را به‌وجود می‌آورد [۱۴،۱۳]. جای هیچ‌گونه تردیدی نیست که هزینه‌های بالای درمانی که عامل ایجاد مشکلات اقتصادی سنگین به‌خصوص در کشور-های در حال توسعه بوده و از سوی دیگر عوارض جانبی طاقت فرسای این درمان برای بیماران در طی یک دوره درمانی طولانی مدت، تحقیقات دقیق‌تری در مورد پیش‌بینی کننده‌های پاسخ علی-الخصوص فاکتورهای میزبان را نیاز دارد [۱۵]. علاوه بر جنسیت، سن و نژاد، فاکتورهای ژنتیکی دیگری نیز وجود دارند که در ریسک ابتلا به بیماری و نیز چگونگی پاسخ به درمان نقش به-سزایی ایفا می‌کنند. سایتوکاین‌ها از جمله عواملی هستند که سیستم ایمنی را علیه عفونت ویروسی تحریک می‌کنند [۱۶]. میزان سنتز این کموکاین‌ها به شکل چشم‌گیری تحت الشعاع فاکتورهای ژنتیکی میزبان قرار می‌گیرد. در سال‌های اخیر مطالعات وابسته به گستره ژنومی ( genome-wide association studies; GWSS) بسیاری صورت گرفته است. این مطالعات حاکی از آن است که تفاوت‌های چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتید در ناحیه رمزگذار ژن‌های سایتوکاینی سبب پاسخ‌های متفاوت در درمان می‌باشد [۱۳]. این ژن‌ها بسیار پلی‌مورفیک بوده و همین تفاوت سبب تغییر در تولید سایتوکاین‌های اختصاصی و در نهایت تحت تأثیر قرار گرفتن سیستم ایمنی می‌شود. در عفونت HCV تولید و ترشح میزان نامناسب سایتوکاین‌ها منجر به مقاومت بدن به تجویز دارویی می‌شود [۱۷]. بررسی‌های انجام شده در سال‌های اخیر از وجود دو پلی‌مورفیسم ژنتیکی تک‌نوکلئوتیدی در ژن اینترلوکین ۲۸ که عضوی از یک مجموعه ژنی به‌همراه ژن اینترلوکین ۲۹ روی کروموزوم ۱۹ است و اینترفرون‌های خانواده λ3 را کد می-کند، حکایت می‌کنند. rs12979860 وrs8099917 دو ناحیه مهم در ارتباط با پاسخ درمانی پگ اینترون و ریباورین است [۲۶-۱۸]. با توجه به اینکه اثر پلی‌مورفیسم‌های ذکر شده بر نحوه درمان بیماران مبتلا به HCV تحت تاثیر قومیت و فاکتورهای میزبانی فرد قرار می‌گیرد، هدف اصلی از این مطالعه چگونگی توزیع پلی-مورفیسم rs8099917 واقع در 3kb بالادست ژن اینترلوکین ۲۸ در جمعیت ایرانی (سالم و مبتلا) و نیز بررسی ارتباط آن با چگونگی پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به HCV بوده است.

## مواد و روش‌ها

### نمونه‌گیری

در مطالعه بررسی مقطعی حاضر، بیماران مبتلا به عفونت HCV که از مهرماه سال ۱۳۹۱ به مرکز بهداشت غرب تهران و انجمن حمایت از بیماران کبدی (تهران) مراجعه کرده بودند و حداقل ۶ ماه از شروع دوره درمانی آنها با پگ اینترفرون و ریباویرین گذشته بود به‌صورت داوطلبانه، جهت مطالعه و بررسی ژنوتایپ انتخاب شدند. به این ترتیب، تعداد ۹۳ بیمار مبتلا به HCV که شامل ۷۱ بیمار حساس به درمان که در طی مصرف دارو، بار ویروسی صفر و یا نزدیک به صفر را نشان داده بودند و ۲۲ بیمار مقاوم به درمان با میانگین سنی ۴۱/۵ سال و هم‌چنین ۵۷ فرد سالم غیر خویشاوند با میانگین سنی ۳۸/۱۷ به‌عنوان شاهد که عدم ابتلای آنها به عفونت HCV با استفاده از کیت الایزای anti HCV Ab (DiaPro, Italy) تائید شده بود، وارد مطالعه شدند. شایان ذکر است اساس حساس بودن و یا مقاوم بودن به درمان در افراد مبتلا به HCV بر اساس اطلاعات موجود در پرونده بالینی آنها و بر اساس پاسخ پایدار ویروسی ( Sustained Virological Response; SVR) و با مشورت پزشک معالج انتخاب شده است؛ به‌طوری‌که بیمارانی که پس از ۶ ماه از پایان دوره مصرف دارو هم‌چنان بار ویروسی صفر را نشان دادند، در گروه بیماران حساس به درمان و کسانی که نتیجه‌ای از مصرف داروهای ضد ویروسی نگرفته بودند، در گروه بیماران مقاوم به درمان قرار گرفتند. میزان ۵ میلی‌لیتر خون از هر فرد در لوله‌های مخصوص، حاوی ماده ضدانعقاد EDTA و با کسب رضایت آگاهانه و بر اساس آئین‌نامه مصوب کمیته اخلاق پزشکی انستیتو پاستور ایران جمع‌آوری شد.

### استخراج DNA ژنومی

از نمونه‌های خون محیطی در حجم ۵۰۰ میکرولیتر حاوی ماده ضد انعقاد EDTA کلیه افراد بیمار و گروه کنترل، با استفاده از کیت استخراج DNA ژنومی Fermentas و با استفاده از پروتکل کیت مذکور، DNA ژنومی استخراج شد و نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان استفاده نگهداری شدند.

### تکثیر ناحیه پروموتر ژن اینترلوکین ۲۸

جهت تکثیر بخشی از ژن هدف IL28b، عمل PCR با استفاده از آغازگرهای اختصاصی زیر با دمای اتصال ۶۰ درجه سانتی‌گراد انجام گرفت:

رفت: 5′-CATCCCACTTCTGGAACAAATC

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

برگشت: 5´-GTATCAACCCCACCTCAAATTATC [۲۰]. برنامه PCR به شکل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت دو دقیقه برای دناتوراسیون اولیه، ۳۵ سیکل شامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای دناتوراسیون به‌مدت ۴۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه برای اتصال پرایمرها و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه برای تکثیر و ۷۲ درجه به‌مدت دو دقیقه جهت تکثیر نهایی تنظیم شد. در انتها جهت اطمینان از صحت انجام PCR، محصول بر روی ژل آگارز ۱ درصد، الکتروفورز شد.

### تعیین ژنوتایپ با استفاده از روش RFLP

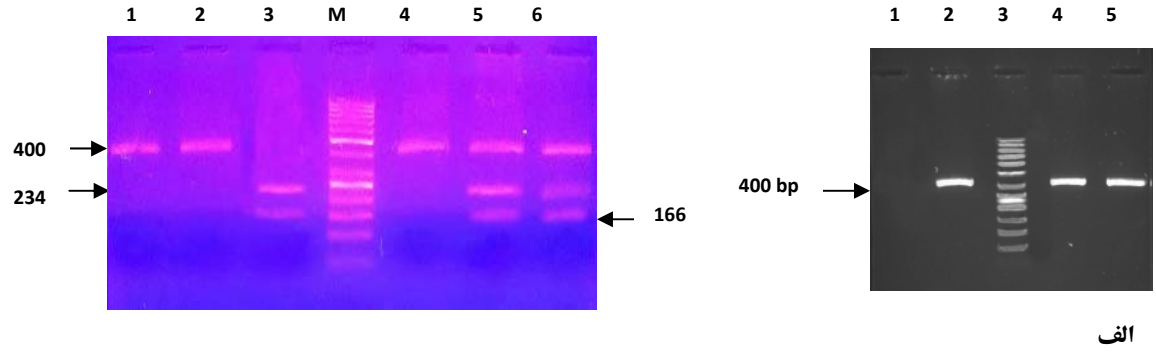
به‌منظور تعیین پلی‌مورفیسم، از الگوی برشی آنزیم محدودالاثر BseM I (BsrDI) جهت هضم قطعه ۴۰۰ جفت باز استفاده شد [۲۰]. هضم آنزیمی در حجم کل ۳۰ میکرولیتر و با افزودن یک میکرولیتر آنزیم، ۲/۵ میکرولیتر بافر R، ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR به‌همراه ۲۱/۵ میکرولیتر آب مقطر دیونیزه به‌مدت ۱۲۰ دقیقه در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد انجام شد. در نهایت جهت بررسی و تعیین ژنوتایپ rs8099917 (G/T) بر روی ژل آگارز ۳/۵ درصد الکتروفورز شد.

### آنالیز آماری

نتایج به‌دست آمده از تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم G/T در پروموتور ژن IL28B برای سه حالت TT، TG و GG، به‌همراه اطلاعات جمع‌آوری شده در پرسشنامه افراد در سه گروه بیماران حساس به درمان، بیماران مقاوم به درمان و گروه شاهد (افراد سالم) با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۹ انجام شد و جهت ارزیابی اختلافات در پارامترهای مورد نظر در بین گروه‌های مورد مطالعه از آزمون X2 و برای متغیرهای کمی با استفاده از آزمون t مستقل استفاده شد. $P<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید. هم‌چنین، OR از رگرسیون لجستیک به‌دست آمده و متغیر پاسخ بر اساس مورد یا شاهد بودن محاسبه شده است، از سوی دیگر گروه مرجع در نمودارها با علامت ستاره مشخص شده است.

## نتایج

باتوجه به نتایج مشاهده شده در الکتروفورز آگارز کلیه نمونه‌ها با استفاده از دو آغازگر اختصاصی ذکر شده، باند اختصاصی مورد نظر (۴۰۰ جفت باز) دیده شد (شکل۱- الف). در این مطالعه ناحیه پلی مورفیک rs8099917 ژن اینترلوکین ۲۸ بین گروه‌های سالم (کنترل) و بیمار (حساس و مقاوم به درمان با توجه به اثری که بر نحوه پاسخ‌دهی به درمان ترکیبی دارد) مورد بررسی قرار گرفت. جهت تعیین ژنوتایپ، محصول هضم آنزیم محدود-الاثر BsrDI بر روی ژل ۳/۵ درصد آگارز الکتروفورز شد (شکل۱- ب).




الف

ب

شکل شماره ۱- الف) الکتروفورز محصولات PCR مربوط به تکثیر ناحیه پروموتر ژن IL28b در گروه‌های مختلف. ردیف ۱: کنترل منفی PCR، ردیف ۲: نمونه فرد سالم، ردیف ۳: مارکر DNA (DNA Ladder marker 50 bp , Fermentas) ردیف ۴: نمونه فرد دارای عفونت HCV حساس به درمان و ردیف ۵: نمونه فرد دارای عفونت HCV مقاوم به درمان. ب) الکتروفورز آگارز محصولات هضم آنزیمی جهت تعیین ژنوتایپ G/T. در گروه‌های مختلف. ردیف ۱، ۲ و ۴: ژنوتایپ TT، ردیف ۳: ژنوتایپ GG، ردیف۵ و۶: ژنوتایپ TG و ردیف M: مارکر DNA (DNA Ladder marker 50 bp , Fermentas)

سپس، نمونه‌هایی که فاقد هضم آنزیمی بودند و طول ۴۰۰ جفت بازی اولیه را حفظ کرده بودند، به‌عنوان TT، نمونه‌هایی که واجد سه باند برش یافته در اندازه‌های ۱۶۶، ۲۳۴ و ۴۰۰ جفت باز بودند، ژنوتایپ TG و نمونه‌هایی که واجد دو باند ۱۶۶ و ۲۳۴



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

جفت باز بودند، ژنوتایپ GG تفسیر شدند [۲۰]. هم‌چنین، نتایج آنالیزهای آماری انجام شده بر روی اطلاعات دموگرافیک نمونه-های مورد بررسی شامل ۹۳ نمونه بیمار (۲۲ بیمار مقاوم و ۷۱ بیمار حساس به درمان) به‌همراه ۵۷ نمونه فرد سالم در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. بین دو گروه شاهد و بیمار از نظر میانگین سنی ($P<۰/۰۰۰۱$) و جنسیت ($P<۰/۰۰۰۱$) رابطه معنی-دار مشاهده شد؛ در حالی‌که بین میانگین شاخص توده بدنی ($P=۰/۰۹$) و وضعیت تاهل ($P=۰/۰۸$) بین این دو گروه رابطه معنی‌دار از نظر آماری دیده نشد. هم‌چنین، مقایسه دو گروه بیمار و شاهد مورد بررسی از نظر قومیت و نژادی ارتباط معنی‌داری نشان داد ($P<۰/۰۰۲$). آنالیز انجام شده بین گروه‌های حساس و مقاوم به درمان نیز ارتباط معنی‌داری را از نظر آماری از نظر وضعیت کبدی به‌لحاظ سیروز یا مزمن بودن نشان داد ($P<۰/۰۰۰۱$)؛ به-طوری‌که بیشتر کسانی که حساس به درمان بودند، هپاتیت مزمن کبدی داشتند و این در حالی است که اکثریت کسانی که به درمان ترکیبی پاسخ نداده بودند، در نهایت دچار سیروز کبدی (فرسو-دگی کبدی) شده بودند (جدول شماره ۱). هم‌چنین، بررسی فاکتورهای خطر آفرین برای انتقال این عفونت نشان داد که در دو گروه افراد حساس و مقاوم به درمان، اکثریت بیماران کسانی بودند که سابقه اعتیاد تزریقی داشتند و از طریق استفاده از سرنگ‌های مشترک به HCV مبتلا شده بودند. در واقع تفاوت معنی‌داری بین راه‌های مختلف انتقال این بیماری در بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده شد ($P<۰/۰۰۱$). از طرف دیگر بین نوع ژنوتایپ ویروس مبتلا کننده بیماران و چگونگی پاسخ به درمان ارتباط معنی‌داری به‌دست نیامد. فراوانی ژنوتایپ‌های ژن اینترلوکین ۲۸ در دو گروه بیمار و شاهد در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. فراوانی ژنوتایپ TT به‌عنوان ژنوتایپ وحشی در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نشان نداد؛ اگرچه فراوانی این ژنوتایپ در گروه شاهد بیش از گروه بیماران بود ($P=۰/۰۶$). در مقابل فراوانی این ارتباط در مورد آلل‌های میزبان نیز بررسی شد، بر اساس آنالیز انجام شده بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری بین فراوانی آلل‌ها در دو گروه دیده شد؛ به‌طوری‌که وجود آلل جهش یافته (G) در فرد، بخت ابتلا به HCV را در افراد حدود دو برابر نسبت به آلل وحشی (T) افزایش می‌دهد (OR=۲/۲۳ و $P=۰/۰۱۳$) (جدول شماره ۲ الف). علاوه بر گروه مورد و شاهد، مقایسه‌ای میان بیماران و در بین دو گروه حساس به درمان و مقاوم به درمان نیز انجام گرفت. نتایج حاصل از آنالیز نشان داد که میان ژنوتایپ‌های مختلف و پاسخ به درمان رابطه‌ای وجود ندارد ($P=۰/۹۱$) (جدول شماره ۲ ب).

## بحث

رژیم دارویی کارآمد و موثر برای عفونت HCV درمان ترکیبی پگ اینترفرون و ریباویرین است که با عوارض جانبی طاقت‌فرسای این عامل به‌همراه دوره درمان طولانی مدت و هزینه‌های گزاف، تحمل دوره درمانی را برای بیمارانی که اکثرا از قشر ضعیف جامعه می‌باشند، دشوار می‌کند. بنابراین توجه به یکسری عوامل پیش‌بینی کننده درمانی اهمیتی انکار نشدنی دارد. اینترلوکین ۲۸ به‌عنوان عضوی از خانواده سایتوکاین‌ها، از عواملی است که در مواقع بروز عفونت سلول‌های سیستم ایمنی را از طریق مسیر JAK/STAT فعال می‌کند [۲۱]. طی بررسی-هایی که در سایر کشورها به انجام رسیده وجود ژنوتایپ وحشی (TT) شانس رسیدن به پاسخ پایدار ویروسی را تاحد زیادی نسبت به حاملین ژنوتایپ موتانت (GG) یا هتروزیگوت (GT) افزایش می‌دهد. در سال ۲۰۱۰ و در کشور اسپانیا طی تحقیقی که در همین زمینه توسط Aparicio و همکاران بر روی ۱۶۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C انجام گرفت، مشخص شد که ۵۴ درصد افراد حامل ژنوتایپ ۱ و ۴۶ درصد آنان حامل ژنوتایپ ۳ و ۴ هستند [۲۲]. در این میان افراد آلوده شده با نوع ۱ ویروس، ۶۰ درصد دارای ژنوتایپ TT و ۳۵ درصد حامل ژنوتایپ TG و نیز ۵ درصد دارای GG بودند. این ارقام برای ژنوتایپ ۳ ویروس به‌صورت ۷۸ درصد برای TT، ۱۵ درصد برای TG و ۷ درصد برای GG گزارش گردیده است. در خصوص نحوه پاسخ به درمان ترکیبی ریباویرین و پگ اینترفرون، افراد حامل ژنوتایپ TT با SVR برابر ۸۳/۵ درصد بوده است، در صورتی‌که این رقم برای حاملین TG به ۱۰/۵ درصد و GG به ۶ درصد می-رسد [۲۲]. در مطالعه حاضر افراد آلوده شده با نوع ۱ ویروس، ۵۲ درصد دارای ژنوتایپ TT و ۳۸ درصد حامل ژنوتایپ TG و نیز ۹ درصد دارای GG بودند. این ارقام برای ژنوتایپ ۳ ویروس به‌صورت ۶۸ درصد برای TT، ۲۸/۵ درصد برای TG و ۳/۵ درصد برای GG حاصل شد و تفاوت معنی‌داری از نظر توزیع ژنوتایپ‌ها در دو نوع مختلف ویروسی از نظر آماری مشاهده نشد. فراوانی الل T در بین افراد سالم، ۸۶ درصد بود و در افراد بیمار این رقم به ۷۵ درصد رسید. این آمار برای الل G در افراد سالم ۱۴ درصد و در افراد بیمار ۲۵ درصد بود و این بدین معنی است که توزیع الل G بخت ابتلا به بیماری را افزایش می‌دهد.



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

جدول شماره ۱- اطلاعات دموگرافیک و بالینی نمونه‌های مورد مطالعه

| ویژگی‌ها | بیماران | | P (حاصل از حساس و مقاوم) | کل بیمار | افراد سالم | P (حاصل از بیمار و سالم) | sig | OR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | حساس N (%) | مقاوم N (%) | | n | n | | 95% C.I. for OR | |
| تعداد نمونه‌ها | ۷۱(۷۶) | ۲۴(۲۲) | - | ۹۳ | ۵۷ | - | - | - |
| میانگین سنی (سال) | ۳۹/۸۳ | ۴۶/۹۵ | ۰/۰۰۲ | ۴۱/۵۱ | ۳۸/۱۷ | <۰/۰۰۰۱ | ۰/۹۳۷ | ۰/۹۹۸ |
| جنس (مرد) | ۶۶(۹۳) | ۱۹(۸۶/۴) | ۰/۳۴ | ۸۵(۹۱) | ۱۹(۳۳) | <۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰ | ۲۷/۱۹۵ |
| جنس (زن) | ۵(۷) | ۳(۱۳/۶) | | ۸(۹) | ۳۸(۶۷) | | | |
| میانگین شاخص توده بدن | ۲۴/۵۵±۰/۴۱ | ۲۵/۳۴±۰/۷۱ | ۰/۳۴ | ۲۴/۷۴±۱/۰۰ | ۲۵/۵۹±۰/۵۶ | ۰/۰۹ | ۰/۱۶۱ | ۱/۰۹۵ |
| قومیت (نژاد) | | | | | | | | |
| فارس | ۶۹(۹۷/۲) | ۱۸(۸۱/۸) | ۰/۲۶ | ۸۷(۹۴) | ۴۳(۷۵) | ۰/۰۰۲ | ۰/۰۰۱ | ۸/۰۵۵ |
| سایر قومیت‌ها | ۲(۲/۸) | ۴(۱۸/۲) | | ۶(۶) | ۱۴(۲۵) | | | |
| وضعیت تاهل | | | | | | | | |
| مجرد | ۳۰(۴۲/۳) | ۷(۳۱/۸) | ۰/۳۸ | ۳۰(۴۲/۳) | ۳۷(۴۶/۸) | ۰/۰۸ | ۰/۷۳۳ | ۰/۸۳۸ |
| متاهل | ۴۱(۵۷/۷) | ۱۵(۶۸/۲) | | ۴۱(۵۷/۷) | ۴۲(۵۳/۲) | | | |
| فاکتورهای خطر | | | | | | | | |
| خالکوبی | ۱۵(۲۱/۱) | ۷(۳۱/۸) | ۰/۳ | | | | | |
| تزریق مواد مخدر | ۶۶(۹۳) | ۱۴(۶۳/۶) | <۰/۰۰۱ | | | | | |
| ارتباط جنسی | ۸(۱۱/۳) | ۶(۲۷/۳) | ۰/۰۶ | | | | | |
| انتقال خون | ۳(۴/۲) | ۱(۴/۵) | ۰/۹۴ | | | | | |
| ALT (بیشترین-کمترین) | ۲۴/۴۶(۱۲-۱۷۵) | ۵۹/۴۵(۱۱-۱۴۰) | </۰۰۱ | | | | | |
| AST (بیشترین-کمترین) | ۳۲/۹۰(۱۰-۳۲۹) | ۵۶/۱۸(۲۱-۱۳۰) | <۰/۰۰۱ | | | | | |
| وضعیت کبدی | | | | | | | | |
| مزمن | ۷۰(۹۸/۶) | ۱۵(۸۶/۴) | ۰/۰۰۰۱ | | | | | |
| سیروز | ۱(۱/۴) | ۷(۳۱/۸) | | | | | | |
| بار ویروسی (لگاریتم) | ۱۰/۷۹±۲/۷۵ | ۱۵/۳۲±۰/۹۴ | <۰/۰۱ | | | | | |
| HCV ژنوتایپ | | | ۰/۳۳ | | | | | |
| 1a | ۴۴(۶۲) | ۲۱(۹۵/۵) | | | | | | |
| 3a | ۲۷(۳۸) | ۱(۴/۵) | | | | | | |
| عفونت همزمان | | | ۰/۷۶ | | | | | |
| HCV | ۵۷(۸۰/۳) | ۱۷(۷۷/۳) | | | | | | |
| HCV/HIV | ۱۴(۱۹/۷) | ۵(۲۲/۷) | | | | | | |

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

جدول شماره ۲- تعیین فراوانی ژنوتایپ/آلل در گروه‌های شاهد- بیمار (الف) و گروه بیماران حساس و مقاوم به درمان (ب).

**الف)**

| میزبان ژنوتایپ | (n(%)) شاهد | (n(%)) مورد | P | OR** | 95% CI*** |
|---|---|---|---|---|---|
| TT* | ۴۳(۷۵) | ۵۳(۵۷) | ۰/۰۶ | | |
| TG | ۱۳(۲۳) | ۳۳(۳۵) | ۰/۰۶ | ۲/۰۶ | ۰/۹۶-۴/۳۹ |
| GG | ۱(۲) | ۷(۸) | ۰/۱۱ | ۵/۶۷ | ۰/۶۷-۴۷/۹۶ |
| T* | ۹۹ | ۱۳۹ | | | |
| G | ۱۵ | ۴۷ | ۰/۰۱۳ | ۲/۲۳ | ۱/۱۸-۴/۲۱ |

*Refrence group, **odds ratio, ***confidence interval

**ب)**

| میزبان ژنوتایپ | (n(%)) حساس | (n(%)) مقاوم | P | OR** | 95% CI*** | P | | ژنوتایپ ویروس (n) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1a | 3a | |
| TT* | ۴۶(۶۵) | ۷(۳۲) | ۰/۰۱ | | | ۳۴ | ۱۹ | |
| TG | ۱۹(۲۷) | ۱۴(۶۴) | ۰/۰۰۳ | | ۰/۰۷-۰/۵۹ | ۲۵ | ۸ | ۰/۰۳۳ |
| GG | ۶(۸) | ۱(۴) | ۰/۹۳ | | ۰/۰۹-۸/۷۶ | ۶ | ۱ | |
| T* | ۱۱۱ | ۲۸ | ۰/۰۵۵ | /۴۸۹ | ۰/۲۳-۱/۰۱ | | | |
| G | ۳۱ | ۱۶ | | | | | | |

*Refrence group **odds ratio ***confidence interval

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۰ در کشور آلمان صورت گرفت تعداد ۷۷ بیمار آلوده با ژنوتایپ ۲ و ۱۹۰ بیمار مبتلا با ژنوتایپ ۳ مورد بررسی قرار گرفتند. میزان پراکنش ژنوتایپ TT در میان افراد مبتلا به نوع ۲ ویروس رقم ۵۷/۱ درصد و در میان مبتلایان به ژنوتایپ ۳ رقم ۶۳/۳ درصد را نشان داد. این عدد در گروه کنترل که شامل ۲۰۰ نفر سالم بود، رقم ۶۹ درصد را نشان می‌دهد. این در حالی‌ست که افراد هتروزیگوت در ژنوتایپ ۲ ویروسی ۳۷/۸ درصد و در گروه مبتلایان به ژنوتایپ ۳ رقم ۳۲/۹ درصد را نشان می‌دهد. در میان افراد سالم این رقم برای ژنوتایپ هتروزیگوت به ۳۰ درصد می‌رسد [۲۳]. ژنوتایپ موتانت GG در میان گروه کنترل تنها ۱ درصد مشاهده شده، در حالی‌که در میان افراد بیمار با ژنوتایپ ۲ به ۵ و در میان حاملین ژنوتایپ ۳ به ۳/۸ می‌رسد. در مطالعه ما، نرخ SVR برای افراد دارای ژنوتایپTT، ۸۶ درصد و برای ژنوتایپ GG۸۵ درصد حاصل شد که مشابه این نتیجه و مؤید آن می‌باشد. در همین راستا، در مطالعه‌ای که در ایتالیا و در سال ۲۰۱۳ بر روی ۱۷۵ بیمار مبتلا به هپاتیت C با ژنوتایپ‌های مختلف انجام شد، اپیدمیولوژی این ویروس به شکل ۵۷ درصد برای ژنوتایپ ۱، ۲۶ درصد ژنوتایپ ۳، ۱۲ درصد ژنوتایپ ۴ و ۶ درصد برای ژنوتایپ ۲ بوده است. یکی از دلایلی که ژنوتایپ ۱ پراکنش بیشتری در همه کشورها دارد، مقاومت بالای این ویروس به درمان‌های ضد ویروسی می‌باشد [۲۴]. در مطالعه کنونی نیز درصد پراکندگی ویروس با ژنوتایپ ۱، ۷۰ درصد و برای نوع ۳ ویروس تنها ۳۰ درصد می‌باشد. از میان ۱۵۷ بیمار، ۵۵ درصد دارای ژنوتایپ TT، ۴۰ درصد دارای ژنوتایپ هتروزیگوت TG و تنها ۵ درصد به شکل موتانت GG گزارش شدند. در مطالعه ما نیز درصد پراکندگی ویروس با ژنوتایپ ۱، ۷۰ درصد بود و برای نوع ۳ ویروس تنها ۳۰ درصد می‌باشد. جالب اینکه ژنوتایپ مطلوب TT در افراد آلوده شده با ژنوتایپ ۱ معادل ۵۴ درصد بوده، اما در حاملین ویروس با ژنوتایپ ۲ معادل ۶ درصد، یعنی کمترین میزان بوده است. در این تحقیق این‌گونه نتیجه‌گیری شده است که بررسی این پلی‌مورفیسم قبل از تجویز دارویی می‌تواند عاملی تعیین‌کننده در پاسخ به درمان ریباویرین و اینترفرون باشد. مطالعه کنونی نیز تأییدکننده همین نکته می‌باشد؛ به شکلی که بیمار دارای ژنوتایپ TT کاندیدای بهتری برای تجویز داروی ترکیبی و پاسخ به درمان می‌باشد [۲۴]. در سال ۲۰۱۲، Domagalski و همکاران بر روی ۸۲ فرد مبتلا به هپاتیت C که ۱۷/۱ درصد جمعیت افراد زیر ۱۸ سال و ۸۲/۹ درصد بالای ۱۸ سال بودند، مطالعه کردند. از این میان حاملین ویروس با ژنوتایپ ۱، ۵۹/۸ درصد و ژنوتایپ ۴، ۴۰/۲ درصد بودند. پراکنش پلی-مورفیسم rs8099917 در میان گروه اول یعنی مبتلایان با ویروس نوع ۱، برای TT معادل ۳۸/۸ درصد، TG معادل ۵۵/۱ درصد و GG برابر ۶/۱ درصد گزارش شده است. در مقایسه بین ژنوتایپ-های مختلف و نحوه پاسخ به درمان مداوم ویروسی یا SVR، ۵۷/۱ درصد افراد با ژنوتایپ TT کاملا درمان شده، اما این رقم



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

برای ژنوتایپ‌های GG و TG به ۲۹/۸ درصد، یعنی تقریبا به نصف کاهش می‌یابد. اما رابطه‌ای بین این ژنوتایپ و پاسخ اولیه به درمان یا EVR مشاهده نشد. هم‌چنین، میزان پاسخ به درمان در این دو ژنوتایپ ویروسی، یعنی ۱ و ۴، پایین‌تر از سایر ژنوتایپ‌ها برآورد شده است [۲۵]. در ایران نیز، میزان پاسخ به درمان به نوع ۱ ویروسی پایین‌تر از نوع ۳ می‌باشد. Regina و همکاران در سال ۲۰۱۳ در مطالعه‌ای که بر روس ۷۵ بیمار برزیلی و ۹۸ فرد سالم از، همان جمعیت انجام شد، نشان دادند که ۷۷/۱ درصد افراد بیمار با نوع ۱ ویروس مبتلا شده و این رقم برای ژنوتایپ ۳ به ۲۲/۹ می‌رسد. ژنوتایپ افراد بیمار به شکل TT:41.3%، TG 44%، GG: 14.7% گزارش شد، اما برای افراد سالم ,TT: 58.2% TG:34% و GG:7.1% حاصل گردید [۲۶]. در این مطالعه فراوانی الل TT در میان گروه بیمار ۶۳/۳ درصد بوده، درحالی‌که بین افراد سالم فراوانی ۷۵/۵ درصد دارد و حضور الل G در افراد بیمار ۱/۷ برابر بیشتر از افراد سالم است که نتیجه مطالعه کنونی نیز تأیید کننده این مورد است؛ به طوری که این آمار برای الل G در افراد سالم ۱۴ درصد و در افراد بیمار ۲۵ درصد یعنی تقریبا ۱/۷ بیشتر می‌باشد و بخت بیماری در دارندگان الل G نسبت به T، ۲/۲۳ برابر برای ابتلا به بیماری بیشتر است ($P$=۰/۰۱۳، OR=۲/۲۳).

## نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر با بررسی میزان فراوانی آلل‌های T/G در ناحیه پروموتر ژن اینترلوکین ۲۸، در گروه بیماران و افراد سالم نشان می‌دهد که حضور الل G می‌تواند بخت ابتلا به بیماری را افزایش دهد (Or=۲/۲۳ و $P$=۰/۰۱۳)، اما در مورد پاسخ به درمان و ژنوتایپ‌های متفاوت در ناحیه rs8099917 رابطه معنی‌داری یافت نشد.

## تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر حاصل نتایج پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک (دانشگاه پیام نور مرکز شهر ری) بوده که با حمایت انستیتو پاستور ایران (پروژه تحقیقاتی ۶۳۸) به انجام رسیده است. نویسندگان از کلیه همکاران و پرسنل گرامی مرکز بهداشت غرب تهران (کلینیک بیماری‌های رفتاری) و انجمن خیریه حمایت از بیماران کبدی و سایر عزیزانی که در جمع‌آوری نمونه‌ها ما را یاری داده‌اند، تشکر و قدردانی می‌نماید.

**References:**

[1] Ray Kim W, Global epidemiology and burden of hepatitis C. ***Microbes Infect*** 2002; 4(12): 1219-25.
[2] Sy T, Jamal MM. Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ***Int J Med*** 2006; 3(2): 41-6.
[3] Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. ***Hepatology*** 2002; 36(5 Suppl 1): S21-9.
[4] Ahmadi Pour MH, Keivani H, Sabahi F, Alavian SM. Determination of HCV Genotypes in Iran by PCR-RFLP. ***Iran J Publ Health*** 2006; 35(4): 54-61. [in Persian]
[5] Klevens RM, Hu DJ, Jiles R, Holmberg SD. Evolving Epidemiology of Hepatitis C Virus in the United States. ***Clin Infect Dis*** 2012; 55 Suppl 1: S3-9.
[6] Soza A, Riquelme A, Arrese M. Routes of transmission of hepatitis C virus. ***Ann Hepatol*** 2010; 9 Suppl: S30-3.
[7] Alavian SM, Adibi P, Zali MR. hepatitis C virus in Iran: epidemiology of an emerging infection. ***Arch Iranian Med*** 2005; 8(2): 84-90. [in Persian]
[8] Schreiber G, Michael P,Steven H,James J, The risk of transfusion –transmision viral infections. ***The New England J Med*** 1996; 26(334): 1685-90.
[9] Henderson DK. Managing Occupational Risks for Hepatitis C Transmission in the Health Care Setting. ***Clin Microbiol Rev*** 2003; 16(3): 546–68.
[10] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustqi VK, Shiffman M, Rein Dpllar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. ***Lancet*** 2001; 358(9286): 958-65.
[11] Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. ***Virol J*** 2012; 9: 57.
[12] Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C Genotype 4: What We Know and What We Don't Yet Know. ***Hepatology*** 2008; 47(4): 1371-83.
[13] Ahmed Rabie R, Fathi F,Yousif M, Asad M, et al. Role of interleukin 28B gene polymorphism in prediction of response to standard of care therapy in Chronic Hepatitis C patients in Sharkia Governrate, Egypt. ***Int J Curr Microbiol App Sci*** 2014; 3(8): 436-44.
[14] Thio CL. Host Genetic Factors and Antiviral Immune Responses to HCV. ***Clin Liver Dis*** 2008; 12(3): 713–26.
[15] Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. ***J Hepatol*** 2008; 49(4): 634–51.
[16] McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated Association between an IL28B Gene Variant and a Sustained

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]

Response to Pegylated Interferon and Ribavirin. ***Gastroenterology*** 2010; 138(7): 2307–14.
[17] Zeisel MB, Lupberger J, Fofana I, Baumert TF. Host-targeting agents for prevention and treatment of chronic hepatitis C "Perspectives and challenges. ***J Hepatol*** 2013; 58(2): 375-84.
[18] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. ***Nat Genet*** 2009; 41(10): 1100-4.
[19] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. ***Nature*** 2009; 461(7262): 399-401.
[20] Guo X, Zhao Z, Xie J, Xiaohong Z, Peng L, Gao Z. Prediction of response to pegylated-interferon-α and ribavirin therapy in Chinese patients infected with different hepatitis C virus genotype. ***Virol J*** 2012; 9:123.
[21] Zhang L, Jilg N, Shao RX, Lin W, Fusco DN, Zhao H, et al. IL28B inhibits Hepatitis C virus replication through the JAK-STAT pathway. ***J Hepatol*** 2011; 55(2): 289-98.
[22] Aparicio E, Parera M, Franco S, Alvarez N,Tural C, Bonaventura C,et al. IL28B SNP rs8099917 Is Strongly Associated with Pegylated Interferon-a and Ribavirin Therapy Treatment Failure in HCV/HIV-1 Coinfected Patients. ***Plos One*** 2010; 5(10):13771-5.
[23] Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. ***J Hepatol*** 2011; 54(3): 415-21.
[24] Sticchi L, Biagio A, Rappazzo E, Setti M, De Rosa G, De Hoffer L, et al. Rs12979860 and rs8099917 single nucleotide polymorphisms of interleukin-28B gene: simultaneous genotyping in Caucasian patients infected with hepatitis C virus. ***J Prev Med Hyg*** 2013; 54(2): 83-6.
[25] Domagalski K, Pawłowska M, Tretyn A, Pilarczyk M, Smukalska E, et al. Impact of IL-28B polymorphisms on pegylated interferon plus ribavirin treatment response in children and adolescents infected with HCV genotypes 1 and 4. ***Eur J Clin Microbiol Infect Dis*** 2013; 32(6): 745–54.
[26] Regina S, Caesar J, Soares S, Filgueiras N, Almeida Lins P, Bonfim Freitas F, et al. SNP rs8099917 in Gene IL28B Might Be Associated with Risk of Chronic Infection by HCV but Not with Response to Treatment. ***Bio Med Res Int*** 2014; 2014: 748606.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14 ]