

## **Association of rs763780 variation in interleukin 17F gene with the risk of knee osteoarthritis**

**Hassani-Bafrani H<sup>1</sup>, Ahmadi M<sup>2</sup>, Khosravi Gh<sup>1</sup>, Khosravi E<sup>2</sup>, Karimian M<sup>1\*</sup>**

1- Anatomical Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received: 2018/09/12 | Accepted: 2018/12/23

### **Abstract:**

**Background:** The injuries in osteoarthritis are mediated by various cytokines, growth factors, and inflammatory factors and the importance of the interleukin 17 family in this disease is increasingly evident. The aim of this study was to investigate the association between interleukin 17F rs763780 gene variation and the risk of knee osteoarthritis.

**Materials and Methods:** In this case-control study, 200 participants including 100 healthy individuals and 100 patients with knee osteoarthritis referred to Shahid Beheshti hospital were enrolled. The blood samples of the participants were collected and genotypes of the samples in the polymorphic region were detected by PCR-RFLP.

**Results:** Results showed that there was a significant association between the genotype AG and an increased risk of knee osteoarthritis ( $OR=3.49$ , 95% CI=1.48-8.25,  $P<0.01$ ). But, no significant association was found between the genotype GG and an increased risk of knee osteoarthritis. In addition, there was a significant association between the allele G and the risk of knee osteoarthritis ( $OR=2.97$ , 95% CI=1.39-6.30,  $P<0.01$ ).

**Conclusion:** Findings of the present study show that rs763780 can be a risk factor for knee osteoarthritis. Therefore, this polymorphism can be considered as a possible biomarker for the screening of susceptible individuals to knee osteoarthritis.

**Keywords:** Knee osteoarthritis, Interleukin 17, Genetic polymorphism, PCR-RFLP

**\* Corresponding Author.**

**Email:** mdkarimian@gmail.com

**Tel:** 0098 315 562 1158

**Fax:** 0098 315 562 1158

**Conflict of Interests: No**

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2019; Vol. 23, No 1, Pages 45-51*

# ارتباط واریته rs763780 ژن اینترلوکین 17F با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو

حسن حسنی بافرانی<sup>۱</sup>، منوره احمدی<sup>۲</sup>، غلامرضا خسروی<sup>۳</sup>، عرفان خسروی<sup>۴</sup>، محمد کریمیان<sup>۵\*</sup>

## خلاصه:

سابقه و هدف: آسیب‌های ناشی از استئوآرتریت به وسیله انواع سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و واسطه‌های التهابی میانجی‌گری شده و اهمیت خانواده اینترلوکین 17 در این بیماری به طور فرازینده‌ای آشکار است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط واریته rs763780 ژن اینترلوکین 17F با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش مورد-شاهدی ۲۰۰ شرکت کننده شامل ۱۰۰ فرد سالم و ۱۰۰ فرد مبتلا به استئوآرتریت زانو مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان وارد مطالعه شدند. بعد از جمع‌آوری نمونه‌های خون از افراد شرکت کننده در مطالعه، ژنتوتایپ نمونه‌ها در محل پلی‌مورفیسم فوق به وسیله روش PCR-RFLP تعیین شد.

نتایج: آنالیز داده‌ها نشان داد که ارتباط معناداری بین ژنتوتایپ AG با افزایش ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو وجود داشته ( $P<0.01$ ,  $CI=1/48-8/25$ ) و ژنتوتایپ GG با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو ارتباط ندارد. همچنین، آنالیز آلسی نشان داد که ارتباط معناداری بین آلسی G و استئوآرتریت زانو وجود دارد ( $P<0.01$ ,  $CI=1/39-6/30$ ,  $OR=2/97$ ,  $CI=1/48-8/25$  درصد).

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های فوق، rs763780 می‌تواند یک فاکتور خطر برای استئوآرتریت زانو محسوب شود. لذا، این پلی‌مورفیسم می‌تواند به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای غربالگری افراد مستعد به استئوآرتریت زانو مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: استئوآرتریت زانو، اینترلوکین 17، پلی‌مورفیسم ژنتیکی، PCR-RFLP

دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۱، فروردین- اردیبهشت ۹۸، صفحات ۴۵-۵۱

ژن‌های کلیدی زیادی هستند که از طریق مکانیسم‌های مختلف با بیماری استئوآرتریت در ارتباط هستند. یکی از مهم‌ترین گروه‌های ژنی مرتبط با بیماری استئوآرتریت، خانواده ژنی سایتوکین می‌باشد. شواهد قانع کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد سیتوکین‌های التهابی مختلف از جمله TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6 و IL17 به عنوان واسطه‌های ضد التهابی در پیشرفت این بیماری دخیل هستند [۱۱]. خانواده اینترلوکین 17، از شش عضو A, B, C, D, E و F تشکیل شده است. اعضای این خانواده نقش مهمی در بیماری‌های التهابی بازی می‌کنند [۱۲] و غلظت این اینترلوکین در مایع سینوویال می‌تواند یک مارکر شیمیابی خوب در انعکاس شدت و پیشرفت بیماری استئوآرتریت باشد [۱۳]. اینترلوکین 17 به طور عمده توسط یک زیرمجموعه خاص از سلول‌های T-helper انسانی (Th17) بیان می‌شود. علاوه بر این، شواهد اخیر نشان می‌دهد که IL17 می‌تواند توسط چندین سلول ایمنی بدن و سلول‌های T فعال یا التهابی تولید شود [۱۴]. این اینترلوکین باعث تولید ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) شده و با تقویت استئوکلاست و مهار فعالیت‌های استئوبلاست سبب ایجاد التهاب می‌شود [۱۵-۱۷]. سایتوکاین‌های IL17, IL6, TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL1 $\alpha$ , ماتالو-پروتئینازها، ماتالوپروتئینازهای با موتیف ترومبوسپوندین (ADAMTS) و نیتریک اکسید ستاناز (iNOS) تولید شده در مفاصل منجر به تخریب غضروف و ابتلا به استئوآرتریت می‌شوند [۱۱]. ژن کدکننده اینترلوکین 17F روی کروموزوم ۶ (6p12.2) [۱۱] کدکننده اینترلوکین 17F با ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو

## مقدمه

استئوآرتریت (OA) یک بیماری مزمن مفصلی ژنراتیو است که شیوع آن در افراد سالخورده بالا می‌باشد [۱]. این بیماری در سراسر جهان شایع بوده و حدود ۱۰ درصد مردان و ۱۸ درصد زنان بالای ۶۰ سال را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۳, ۲]. استئوآرتریت به طور بالقوه با درد و اختلالات مفاصل همراه است و به از دست دادن تدریجی غضروف، ایجاد استئوفیت، اسکلروز استخوان ساب-کندریال، التهاب سینوویوم، تکثیر سینوویوسیت‌ها، رسوب کریستال کلسیم [۴] و کاهش عملکرد مفصلی منجر می‌شود [۶, ۵]. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که عوامل مختلطی از جمله سن، جنسیت، فشار خون، افزایش قند خون، چاقی، سایقه آسیب زانو، اختلال ریختگی واروس/والگوس، حجم کار فیزیکی بالا، ترومای مکرر، نقرس و اختلالات هورمونی بر این بیماری تاثیرگذار هستند [۷-۱۰].

<sup>۱</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

<sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

<sup>۵</sup> استادیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

\* نشانه‌گذار مسئول،

کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات علوم تشریح

تلفن: ۰۳۱ ۵۵۶۲۱۱۵۸، دوبلوپس: ۰۳۱ ۵۵۶۲۱۱۵۸

پست الکترونیک: mdkarimian@gmail.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۷/۶/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۲۱

برای تعیین ژنوتایپ پلی مورفیسم rs763780 استفاده شد. بدین منظور، در ابتدا توالی کامل ژن IL17F از بانک ژنی NCBI به دست آمد. سپس، پرایمرهای اختصاصی توسط نرم افزار Oligo 7 طراحی گردید. در مرحله بعد، قطعه حاوی SNP فوق الذکر به وسیله پرایمرهای اختصاصی تکثیر شد. واکنش PCR به وسیله ترموسایکلر (Eppendorf, Germany) در حجم کلی ۲۵ میکرو لیتر شامل ۰/۲۵ میکرومول از پرایمرهای جلو و عقب، ۱ میکرومول dNTP، ۱۰۰ میکرومول مخلوط MgCl<sub>2</sub>، ۱ واحد تک پلیمراز و ۵۰ نانوگرم از DNA الگو انجام شد. همه واکنش دهنده‌های PCR از شرکت فرمتاز خریداری شد (Fermentas, Leon-Rot, Germany). توالی پرایمها و شرایط PCR در جدول شماره ۲ آرائه شده است. حدود ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR حاوی ژنوتایپ rs763780 تحت تیمار با ۵ واحد از آنزیم محدود-کننده II قرار گرفت (جدول شماره ۳). آنزیم محدود-کننده نیز از شرکت فرمتاز خریداری شد. ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم مذکور به وسیله الکتروفورز با ژل آگاروز ۱ درصد تشخیص داده شد.

روش تجزیه و تحلیل

آزمون مجدور کای برای سنجش تفاوت فراوانی پلی-مورفیسم rs763780 بین جمعیت شاهد و مورد استفاده شد. برای ارزیابی تعادل هاردی وینبرگ (HWE) و همچنین آنالیز داده‌های دموگرافیک کیفی هم از همین تست استفاده شد. نسبت شانس (OR) و درصد فاصله اطمینان (CI) برای تخمین ارتباط پلی-مورفیسم rs763780 با خطر ابتلا به استئوآرتیت زانو، با استفاده از رگرسیون لجستیک محاسبه شد. جهت همسان سازی سنی از روش آنالیز Conditional Logistic Regression استفاده شد. همه آنالیزهای آماری با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPSS ویرایش ۱۹ انجام شد. ارزش  $P$  کمتر از ۰/۰۵ برای نشان دادن تفاوت‌های معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتائج

## PCR- RFLP و تعیین توالی DNA

ژنوم انسانی استخراج شده بعد از الکتروفوروز باند بزرگی را با حرکت پایین روی ژل آگارز نشان داد. با استفاده از ژنوم استخراجی به عنوان الگو، قطعه IL17F حاوی پلی مورفیسم 482A>G با سایز 480-bp به وسیله پرایمرها تکثیر شد. الکتروفوروز محصولات PCR-RFLP برای پلی مورفیسم 482A>G نشان داد که ژنوتایپ GG دو باند (428-, 52-bp)، ژنوتایپ

قرار دارد و شامل ۴ اگزون می‌باشد. تنوعات ژنتیکی در این ژن‌ها می‌تواند خصوصیات مولکولی این ژن‌ها را تغییر داده و ریسک ابتلا به برخی بیماری‌ها را تغییر دهد. اینتلرولکین ۱۷F حاوی پلی-مورفیسم‌های تکنوکلنوتیدی (SNPs) متعددی است که واریته rs763780 (c.482A>G)، پلیمورفیسم شایع این ژن محسوب می‌شود. ارتباط پلیمورفیسم فوق با استئوآرتیت زانو به ندرت مطالعه شده است و همچنین در جمیعت ایرانی اصلاً چنین مطالعه-ای انجام نشده است. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلیمورفیسم فوق با ریسک ابتلا به استئوآرتیت زانو در یک جمیعت ایرانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه د، مو جمعت

شرکت کنندگان در این مطالعه مورد شاهدی شامل ۱۰۰ بیمار مبتلا به استتوآرتیت زانو و ۱۰۰ فرد سالم مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶ می-باشند. محدوده سنی افراد سالم  $78\pm 5$ -۵۶ با میانگین  $66.94\pm 5.29$  سال و محدوده سنی افراد بیمار  $88\pm 6$ -۶۰ با میانگین  $68.13\pm 7.15$  سال بود. ابتلا به بیماری استتوآرتیت زانو به وسیله آزمایشات کلینیکال و رادیوگرافی و توسط پزشک متخصص تایید شد. بیماران با هر نوع التهاب عمومی یا بیماری خودایمنی و یا بیماری مزمن و بدхیم از مطالعه خارج شدند. گروه سالم از مرکز آزمایشات فیزیکال همان بیمارستان در دوره زمانی یکسان جمع-آوری شدند. افراد گروه شاهد نیز در معرض آزمایش‌های اختصاصی انجام شده برای گروه مورد قرار گرفتند. براساس تاریخچه پزشکی و بررسی کامل انجام شده توسط پزشک متخصص، گروه شاهد فاقد نشانه‌های استتوآرتیت زانو، سایر آرتیت‌ها، یا بیماری‌های مفصلی (درد، تورم، حساسیت یا محدودیت حرکت) در هر ناحیه بودند. همچنین، این افراد دارای رادیوگرافی نرمال زانو ( $2 < K/L$  grading) بودند. مشخصات افراد شرکت کننده در جدول شماره ۱ ارائه شده است. دموگرافیک افراد شرکت کننده در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری و در ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پروژه حاضر به وسیله کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان تایید شد.

## تعیین ژنو تایپ SNP‌ها

DNA ژنومی از نمونه‌های خون به وسیله کیت استخراج PCR-RFLP (Bioneer, Korea) روش DNA جدا شد.

آلل G با استئوآرتریت زانو ارتباط دارد ( $P < 0.01$ ,  $OR = 2.97$ ,  $CI = 1.6-3.9/3.0$ ).

جدول شماره ۱- مقایسه ویژگی‌های بالینی بین گروه کنترل و بیمار

متغیرها	بیمار(n=۱۰۰)		سالم(n=۱۰۰)		<i>P</i>
	جنسیت	پیمارها	جنسیت	بیمار(n=۱۰۰)	
مرد	۴۸	(۴۴)	مرد	۴۸	۰/۵۷۰
زن	۵۲	(۵۶)	زن	۵۲	
سیگاری					۰/۰۶۴
بله	۳۶	(۲۴)	بله	۳۶	
خبر	۶۴	(۷۶)	خبر	۶۴	
سن (سال)	۶۷/۹۴ ±/۲۹	۶۷/۱۳ ±/۱۵	سن (سال)	۶۷/۹۴ ±/۲۹	۰/۱۴۴

مقادیر داده‌های کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است.

### بحث

استئوآرتریت یک بیماری مفصلی است که به دلیل تخریب غضروف به وجود می‌آید و ترمیم غضروف قادر به جبران آن نیست [۱۸]. انحطاط غضروف ممکن است توسط انتشار کاتابولیک واسطه‌های پیش‌التهابی از غشاء سینوویال و با تولید بیش از حد آنزیم‌های پروتئولیتیک که علت شکست غضروف هستند، افزایش یابد [۱۹].

چهار باند (428-, 298-, 130-, 52-bp) و ژنوتایپ AA سه باند (298-, 130-, 52-bp) روی ژل آگارز دارند (شکل شماره ۱). روش PCR-RFLP به وسیله تعیین توالی مستقیم DNA نمونه‌ها با ژنوتایپ‌های متفاوت تایید گردید. قسمتی از اطلاعات مربوط به تعیین توالی DNA در موقعیت rs763780 در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.

توزیع فراوانی پلی‌مورفیسم rs763780

آنالیز داده‌ها نشان داد که پراکندگی ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم rs763780 در گروه‌های سالم ( $\chi^2 = 2/49$ ,  $P = 0.114$ ) و بیمار ( $\chi^2 = 0/02$ ,  $P = 0.879$ ) در تعادل هارددی واینبرگ می‌باشد. فراوانی آل‌ها و ژنوتایپ‌ها برای پلی‌مورفیسم فوق در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. فراوانی ژنوتایپ‌های AG و GG در گروه بیمار به ترتیب ۷۵ و ۲ درصد بود. این در حالی است که این مقادیر در گروه سالم به ترتیب ۹۱ و ۸ درصد بود. آنالیز آماری نشان داد ژنوتایپ AG با استئوآرتریت ارتباط دارد ( $P < 0.01$ ,  $OR = 3/49$ ,  $CI = 1/8-48/25$ ). حاملین آل G (AG+GG) هم در معرض ریسک ابتلاء به استئوآرتریت بودند ( $P < 0.01$ ,  $OR = 3/37$ ,  $CI = 1/7-48/61$ ). اما ژنوتایپ GG با استئوآرتریت ارتباط نداشت ( $P = 0.473$ ,  $OR = 2/29$ ,  $CI = 0/27$ ). آنالیز آللی هم نشان داد که

جدول شماره ۲- توالی پرایمرها و شرایط PCR

پلی‌مورفیسم	نام پرایمر	توالی پرایمر	PCR شرایط	طول قطعه (bp)
c.482A>G (rs763780)	Ff	5'-GTGTAGGAACCTGGGCTGCATC	۳۵ سیکل شامل ۹۴°C (۳۰ ثانیه)، ۵۷°C (۲۰ ثانیه) و ۷۳°C (۴۰ ثانیه)	۴۸۰
IL17F	Rf	5'-TGTGAGTACAAGCTGGGAATGC		

جدول شماره ۳- شرایط هضم آنزیمی و الگوی ژنوتایپ

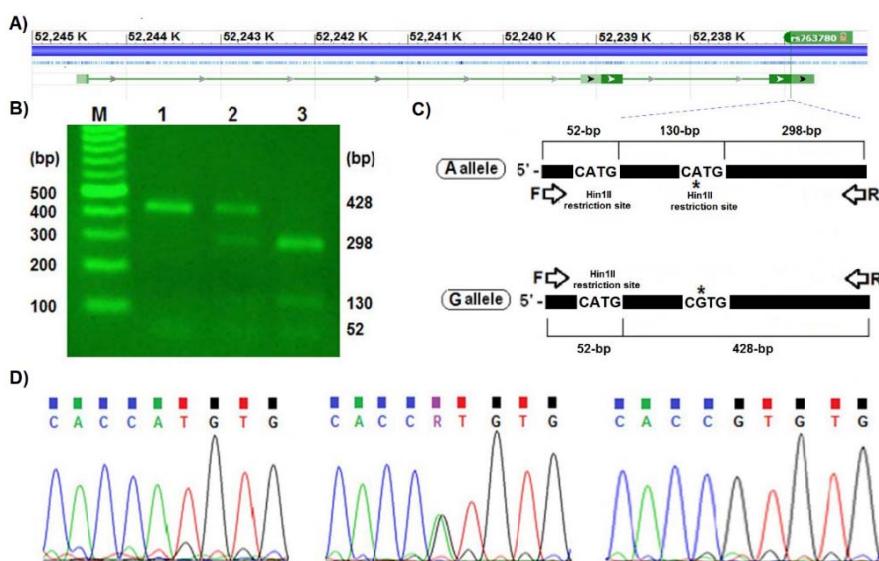
ژن	پلی‌مورفیسم	نام پرایمر	توالی پرایمر	PCR شرایط	طول قطعه (bp)
IL17F	c.482A>G (rs763780)	Ff	5'-GTGTAGGAACCTGGGCTGCATC	۳۵ سیکل شامل ۹۴°C (۳۰ ثانیه)، ۵۷°C (۲۰ ثانیه) و ۷۳°C (۴۰ ثانیه)	۴۸۰
		Rf	5'-TGTGAGTACAAGCTGGGAATGC		

نمونه‌های با ژنوتایپ‌های GG, AA و AG بدتریب حاوی ۳، ۲ و ۴ باند روی ژل آگارز هستند.

جدول شماره ۴- فراوانی ژنوتایپ و آلل پلی‌مورفیسم rs763780

<i>P</i>	OR (٪/٪ CI)	تعداد (درصد)		ژنوتایپ/آلل
		بیمار	کنترل	
-	-	(۷۵/۰) ۷۵	(۹۱/۰) ۹۱	AA
* $< 0.01$	(۱/۸-۴۸/۲۵) ۳/۴۹	(۲۳/۰) ۲۳	(۰/۸-۰/۸) ۰	AG
۰/۴۷۳	(۰/۰۷-۲۲/۲۹) ۲/۴۳	(۰/۲-۰/۰) ۲	(۰/۱-۰/۰) ۱	GG
* $< 0.01$	(۱/۷-۴۸/۶۶) ۳/۳۷	(۰/۵-۰/۰) ۲۵	(۰/۹-۰/۰) ۹	AG+GG
-	-	(۸۶/۵) ۱۷۳	(۹۵/۰) ۱۹۰	A
* $< 0.01$	(۱/۶-۳۹/۳۰) ۲/۹۷	(۱۳/۵) ۲۷	(۰/۵-۰/۰) ۱۰	G

اختلافات معنی‌دار بین گروه‌های سالم و بیمار با \* نشان داده شده است.



شکل شماره ۱- نقشه ژنی و تعیین ژنتوتایپ (A) rs763780 در پابین دست ژن قرار گرفته است. (B) نتایج PCR-RFLP: مارکر 100-bp: M؛ ۱: ژنتوتایپ GG، ۲: ژنتوتایپ AG، ۳: ژنتوتایپ AA. (C) الگوی شماتیک PCR-RFLP که وجود نوکلئوتید A باعث ایجاد جایگاه برش برای آنزیم *Hin*III می‌شود. (D) نتایج تعیین توالی DNA در جایگاه پلی‌مورفیک که نمونه‌ها از سمت چپ به راست نشان‌دهنده ژنتوتایپ‌های AA، AG و GG می‌شود.

خاصیت ماکروفاژی دارند، فاگوسیته می‌شوند و در نتیجه انواعی از سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند که موجب التهاب سینوویوم می‌شود [۲۵]. از طرف دیگر، سلول‌های التهابی مانند مونوцит‌ها و ماکروفاژ‌ها نیز به سینوویوم وارد شده و در تولید سایتوکین‌ها و سایر واسطه‌های التهابی نقش ایفا می‌کنند [۲۶]. این سایتوکین‌ها روی گیرنده‌های موجود روی کندروسیت‌ها قرار گرفته و باعث تحريك کندروسیت و اصطلاحاً ایجاد فوتیپ استئوآرتریتی کندروسیت می‌شوند که از سطح بالایی از فعالیت تکثیر و تولید واسطه‌های التهابی برخوردار هستند [۲۷]. سیتوکین‌های متعددی از جمله IL17 به عنوان فاکتور ضد التهابی در توسعه این بیماری دخیل هستند [۲۸]. این ایتلولوکین به همراه برخی فاکتورهای التهابی دیگر منجر به تخریب غضروف مفاصل و ایجاد استئوآرتریت می‌شود [۲۹]. همان‌طور که گفته شد، این ایتلولوکین می‌تواند با تولید ماتریکس متالوپروتئینازها استئوکلاست را تقویت کرده و فعالیت‌های استئوبلاست را مهار می‌کند که این امر منجر به ایجاد التهاب می‌شود. ایتلولوکین ۱۷ اغلب به عنوان مولکول پیام‌رسان بین سلولی عمل می‌کند و بعد از اتصال به گیرنده سلول هدف، فعالیت‌های بیولوژیکی را به جریان می‌اندازد. این خانواده شامل ۶ سایتوکاین IL17F می‌باشد که از نظر ساختاری به هم مرتبط هستند. سایتوکاین IL17 می‌داند که شناخته شده‌ترین اعضای این خانواده می‌باشد. شواهد نشان می‌دهد IL17 می‌تواند در تجمع نوتروفیل‌ها، فعالسازی نوتروفیل‌ها در ریه، فضای مفصلی، دستگاه عصبی مرکزی و بافت

استئوآرتریت نتیجه مداخله فاکتورهای متعدد از جمله ژنتیک، التهاب موضعی، نیروهای مکانیکی و فرایندهای بیوشیمیابی و سلولی می‌باشد [۲۰]. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تنوعات ژنتیکی در خانواده ژنی ایتلولوکین‌ها می‌تواند ریسک ابتلاء به این بیماری را تغییر دهد [۲۲، ۲۱]. در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم rs763780 مربوط به ژن IL17F با ریسک ابتلاء به استئوآرتریت زانو در جمعیت کاشان بررسی گردید. نتایج مطالعه ما نشان داد که ژنتوتایپ rs763780-G و آلل rs763780-AG با افزایش ریسک ابتلاء به استئوآرتریت زانو ارتباط دارد. Han و همکاران در سال ۲۰۱۴ به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs763780 با استئوآرتریت زانو در جمعیت کره پرداختند. مطالعه آن‌ها نشان داد که این پلی‌مورفیسم با بیماری استئوآرتریت زانو ارتباط معنی داری ندارد [۲۳]. مطالعه دیگری در جمعیت کرواسی نشان داد که پلی‌مورفیسم rs763780 با استئوآرتریت لگن ارتباط داشته، اما با استئوآرتریت زانو ارتباط ندارد. نتایج متناقض حاصل از مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از فاکتورهای محیطی، عوامل نژادی و جغرافیایی باشد. کشف ردپای التهاب در بروز استئوآرتریت موضوع جدیدی نیست و سال‌هاست که مشخص شده درجاتی از التهاب سینوویوم در مفصل وجود دارد [۲۴]. یک تئوری در شروع التهاب، بدین ترتیب است که اگر به هر دلیلی تکه‌های بسیار کوچکی از غضروف کنده شده و به عنوان آنتی‌ژن در فضای مفصلی شناور شود، از آنجا که لایه‌های سطحی غضروف عروق ندارند، آنتی‌ژن‌های سینوویوم که

سریع و مقرر به صرفه در آنالیزهای مولکولی بهخصوص در بررسی اثرات مولکولی جهش‌های ژنتیکی به حساب آید [۳۴-۳۷]. با توجه به عدم ارزیابی بیوانفورماتیکی جهش‌های فوق، مطالعات بعدی در این زمینه می‌تواند بسیار سودمند باشد. برخی محدودیت‌ها در مطالعه ما وجود دارد که باید به آن‌ها اشاره کرد: حجم نمونه گروه‌های مورد و شاهد نسبتاً کم می‌باشد. همچنین، در این مطالعه ما اثرات متقابل ژن-ژن و ژن-محیط را بررسی نکردیم. بنابراین مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر و حاوی قومیت‌های متفاوت و با توجه به ایترکشن‌های مذکور می‌تواند نتایج دقیق‌تری را حاصل سازد.

### نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان می‌دهد که rs763780 می‌تواند یک فاکتور خطر برای ابتلا به استئوآرتریت زانو محسوب شود. لذا، این پلی‌مورفیسم می‌تواند به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای غربال‌گری افراد مستعد به استئوآرتریت زانو مورد توجه قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

نویسندهای مقاله از تمامی شرکت کنندگان در این پژوهه تشکر می‌نمایند. منابع مالی این مطالعه توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان تامین گردیده است (کد طرح: ۹۶۱۳۰).

### References:

- [1] Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 1998; 47: 487-504.
- [2] Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386(9991): 376-87.
- [3] Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20(3 Suppl 1): 42-50.
- [4] McCarthy GM, Cheung HS. Point: Hydroxyapatite crystal deposition is intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11(2): 141-7.
- [5] Blanco FJ. Osteoarthritis: something is moving. *Reumatol Clin* 2014; 10(1): 4-5.
- [6] Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(3): 227.
- [7] Yin YW, Sun QQ, Hu AM, Wang Q, Liu HL. Association of rs9340799 polymorphism in estrogen receptor alpha gene with the risk of osteoarthritis: evidence based on 8,792 subjects. *Mol Genet Genomics* 2015; 290(2): 513-20.
- [8] Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Med Clin North Am* 2009; 93(1): 1-24.
- [9] Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1): 152.
- [10] Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Cho SA, Hauck WW. The association of knee injury and obesity with unilateral and bilateral osteoarthritis of the knee. *Am J Epidemiol* 1989; 130(2): 278-88.
- [11] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(1): 33-42.
- [12] Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21(4): 467-76.
- [13] Alsalamah S, Mollenhauer J, Hain N, Stock KP, Kalden JR, Burmester GR. Cellular immune response to and human articular chondrocytes t cell reactivities against chondrocyte and fibroblast membranes in destructive joint diseases. *Arthritis Rheum* 1990; 33(10): 1477-86.
- [14] Maione F. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Front Pharmacol* 2016; 7: 250.
- [15] Koshy PJ, Henderson N, Logan C, Life PF, Cawston TE, Rowan AD. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects

روههای اثرگذار باشد. سایتوکاین IL17 قادر است ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، ترشح سایتوکاین‌های IL6، IL8، IL1، پروستاگلاندین E2 و نیتریک اکساید را فعال کند [۳۰]. به اعتقاد برخی پژوهشگران سطح پلاسمای IL17 ممکن است شاخص بیوشیمیایی مفید برای تعیین التهاب حاد تولید شده در عضلات اسکلتی باشد. موارد ذکر شده نشان از نقش کلیدی ایتلولوکین ۱۷ در ایجاد و توسعه استئوآرتریت زانو دارد. بنابراین، هرگونه تغییر در ساختار، بیان و عملکرد IL17 می‌تواند ریسک ابتلا به استئوآرتریت زانو را تغییر دهد. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی بسته به موقعیت‌شان روی ساختار ژن می‌توانند بیان و ساختار یک پروتئین را تغییر دهند [۳۲، ۳۱]. تنوعات ژنتیکی می‌تواند روی نواحی کدکننده یا غیرکدکننده ژن‌ها اتفاق بیفتد. جهش‌های نواحی غیرکدکننده همانند جهش‌های نواحی کدکننده می‌توانند بیان ژن و اسپلایسینگ RNA را تحت تاثیر قرار دهند. جهش روی نواحی پروموتوری می‌تواند مستقیماً با بیان ژن ارتباط داشته باشد [۳۳]. بانک داده NCBI مشخص کرد که پلی‌مورفیسم rs763780 از نوع جهش‌های بدمعنی می‌باشد که باعث تغییر نوع آمینواسید در ساختار پروتئین می‌شود. بنابراین، اثرات پاتوزن این پلی‌مورفیسم می‌تواند ناشی از تغییر در ساختار و عملکرد پروتئین باشد. بررسی اثرات مولکولی پلی‌مورفیسم‌ها در شرایط برون و درون‌تنی، کار زمانبر و هزینه‌بری است. برخی مطالعات قبلی نشان می‌دهند که آنالیزهای محاسباتی با ابزارهای بیوانفورماتیک می‌تواند روشی

- in combination with proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(8): 704-13.
- [16] Kim YG, Park JW, Lee JM, Suh JY, Lee JK, Chang BS, et al. IL-17 inhibits osteoblast differentiation and bone regeneration in rat. *Arch Oral Biol* 2014; 59(9): 897-905.
- [17] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; 103(9): 1345-52.
- [18] Chu CR, Szczodry M, Bruno S. Animal models for cartilage regeneration and repair. *Tissue Eng Part B Rev* 2010; 16(1): 105-15.
- [19] Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001; 44(6): 1237-47.
- [20] Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25(6): 815-23.
- [21] Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(3): 581-603.
- [22] Loughlin J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med* 2005; 7(9): 1-12.
- [23] Han L, Lee HS, Yoon JH, Choi WS, Park YG, Nam SW, et al. Association of IL-17A and IL-17F single nucleotide polymorphisms with susceptibility to osteoarthritis in a Korean population. *Gene* 2014; 533(1): 119-22.
- [24] Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(5): 471-8.
- [25] Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(1): 114-8.
- [26] Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, van den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(3): 647-57.
- [27] Zhang Y, Pizzute T, Pei M. Anti-inflammatory strategies in cartilage repair. *Tissue Eng Part B Rev* 2014; 20(6): 655-68.
- [28] Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 561459.
- [29] Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(1): 16-21.
- [30] Miljkovic D, Trajkovic V. Inducible nitric oxide synthase activation by interleukin-17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15(1): 21-32.
- [31] Zamani-Badi T, Nikzad H, Karimian M. IL-1RA VNTR and IL-1 $\alpha$  4845G>T polymorphisms and risk of idiopathic male infertility in Iranian men: A case-control study and an in silico analysis. *Andrologia* 2018; 50(9): e13081.
- [32] Nejati M, Atlasi MA, Karimian M, Nikzad H, Azami Tameh A. Lipoprotein lipase gene polymorphisms as risk factors for stroke: a computational and meta-analysis. *Iran J Basic Med Sci* 2018; 21(7): 701-8.
- [33] Karimian M, Aftabi Y, Mazoochi T, Babaei F, Khamechian T, Boojari H, et al. Survivin polymorphisms and susceptibility to prostate cancer: A genetic association study and an in silico analysis. *EXCLI J* 2018; 17: 479-91.
- [34] Noureddini M, Mobasseri N, Karimian M, Behjati M, Nikzad H. Arg399Gln substitution in XRCC1 as a prognostic and predictive biomarker for prostate cancer: evidences from 8662 subjects and a structural analysis. *J Gene Med* 2018; 20(10-11): e3053.
- [35] Zamani-Badi T, Karimian M, Azami-Tameh A, Nikzad H. Association of C3953T transition in interleukin 1 $\beta$  gene with idiopathic male infertility in an Iranian population. *Hum Fertil (Camb)* 2017; 1-7.
- [36] Mobasseri N, Nikzad H, Karimian M. Protective effect of estrogen receptor  $\alpha$ -PvuII transition against idiopathic male infertility: A case-control study and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2019; pii: S1472-6483(19)30058-6.
- [37] Tameh AA, Karimian M, Zare-Dehghanani Z, Aftabi Y, Beyer C. Role of Steroid Therapy after Ischemic Stroke by n-Methyl-d-Aspartate Receptor Gene Regulation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(11): 3066-75.