Original Article

Association of Interleukin-27 gene rs153109 polymorphism and chronic hepatitis B infection

Mokhtari S[1], Hosseini SM[1], Mohebbi SR[2*], Azimzadeh P[2], Zali MR[2]

1- Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, I. R. Iran.
2- Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

Received July 5, 2016; Accepted, December 8, 2016

Abstract:

Background: According to World Health Organization (WHO) report about 400 million people are chronically infected with hepatitis B virus (HBV). Host immune responses which are mainly controlled by cytokines, can be either effective in disease progression or control the infection. Interleukin-27 (IL-27) is a pro-inflammatory cytokine which promotes Th1 responses. Genetic variations (e.g. single nucleotide polymorphisms [SNPs]) can affect the product or activity of IL-27 gene. The aim of present study was to determine the association between IL-27 rs153109 and chronic HBV infection among the Iranian population.

Materials and Methods: In this study chronic HBV patients (n=120, Anti-HBc Ab positive and HBsAg positive for more than 6 months) and controls (n=120) from healthy individuals referred to Tehran Taleghani hospital (2013-2014) were studied. Genotypes of IL-27 gene polymorphism were detected by PCR-RFLP. DNA sequencing was applied on 10% of samples to validate the genotyping results. The studied variables were polymorphism genotypes/alleles, clinical status, age and gender.

Results: Results showed no statistically significant difference for patients and control groups neither in genotype frequencies of AA among the chronic group (30%) compared to healthy controls (32.5%) (P=0.368); nor in allele frequency A (60.4%) for patients against A 59.2% in control groups (P=0.780).

Conclusion: Despite the importance of IL-27 in the immune response, the findings of this study suggests that genetic variants of IL-27 SNP 153109A/G were not associated with susceptibility to the chronic infection of HBV.

Keyword: Chronic HBV infection, IL-27, SNP, rs153109

* **Corresponding Author.**
Email: sr.mohebbi@sbmu.ac.ir
Tel: 0098 212 243 2514
Fax: 0098 212 243 2527

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2017; Vol. 21, No 1, Pages 35-41

Please cite this article as: Mokhtari S, Hosseini SM, Mohebbi SR, Azimzadeh P, Zali MR. Association of Interleukin-27 gene rs153109 polymorphism and chronic hepatitis B infection. ***Feyz*** 2017; 21(1): 35-41.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-28]

همراهی پلی‌مورفیسم rs153109 در ژن اینترلوکین ۲۷ با عفونت مزمن هپاتیت B

سمیرا مختاری [۱]، سید مسعود حسینی [۲]، سید رضا محبی [۳*]، پدرام عظیم زاده [۴]، محمدرضا زالی [۵]

خلاصه:

سابقه و هدف: طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، حدود ۴۰۰ میلیون نفر در جهان به عفونت مزمن ویروس هپاتیت B (HBV) مبتلا هستند. پاسخ سیستم ایمنی میزبان که به‌طور عمده توسط سایتوکاین‌ها کنترل می‌شود، در روند مزمن شدن یا پاک‌سازی عفونت تاثیرگذار است. اینترلوکین ۲۷ یک سایتوکاین پیش‌التهابی است که موجب راه‌اندازی Th1 می‌شود. از عواملی که می‌تواند بر محصولات یا فعالیت ژن IL-27 تاثیرگذار باشد، تنوع ژنتیکی هم‌چون پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) است. هدف از انجام این مطالعه تعیین همراهی میان IL-27 rs153109 با عفونت مزمن HBV در جمعیت کشور ایران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۲۰ فرد بیمار مزمن (Anti-HBc Ab مثبت و HBsAg مثبت به‌مدت بیش از شش ماه) و ۱۲۰ فرد سالم (Anti-HBc Ab و HBsAg منفی) از میان افراد مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی تهران طی سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ مورد بررسی قرار گرفتند. با استفاده از روش PCR-RFLP ژنوتیپ پلی‌مورفیسم ژن IL-27 تعیین شده و برای تائید نتایج، از تعیین توالی مستقیم DNA روی ۱۰ درصد از نمونه‌ها استفاده شد. متغیرهای مورد ارزیابی در این مطالعه شامل ژنوتیپ و الل، وضعیت بالینی، سن و جنسیت بودند.

نتایج: نتایج به‌دست آمده نشان‌دهنده فراوانی نسبی پایین ژنوتیپ AA در میان گروه مورد (۳۰ درصد) در مقایسه با گروه کنترل (۳۲/۵ درصد) می‌باشد (P=۰/۳۶۸). هم‌چنین، فرکانس آللی A به‌ترتیب در بیماران و افراد شاهد، ۶۰/۴ در مقابل ۵۹/۲ درصد گزارش گردید که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان می‌دهد تنوع ژنتیکی در rs153109A/G، برخلاف اهمیت آن در تنظیم پاسخ سیستم ایمنی، با عفونت مزمن HBV ارتباطی ندارد.

واژگان کلیدی: عفونت مزمن ویروس هپاتیت B، اینترلوکین ۲۷، پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی، rs153109

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۶، صفحات ۴۱-۳۵

مقدمه

ویروس هپاتیت B (HBV)، DNA ویروسی است که از مهمترین اعضای خانواده هپادناویریده محسوب می‌شود. این ویروس تمایل به آلوده‌سازی بافت کبد و هپاتوسیت‌ها دارد و عامل ایجاد هپاتیت حاد و مزمن می‌باشد.

بنابر گفته سازمان جهانی بهداشت (WHO) هپاتیت به‌عنوان یک مشکل عظیم جهانی شناخته می‌شود و بیش از ۴۰۰ میلیون نفر در جهان به عفونت مزمن این ویروس آلوده بوده و حامل HBs Ag می‌باشند [۲،۱]. سیر پیشرفت بیماری وابسته به پاسخ‌های سیستم ایمنی میزبان می‌باشد، بنابراین در این فرایند نقش واکنش‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی و تعادل میان سلول‌های مختلف ایمنی و فاکتورهای ترشحی آنها هم‌چون سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها اهمیت ویژه‌ای دارد. عفونت ویروس هپاتیت B در افراد بالغ، در ابتدا عفونت حاد ایجاد می‌کند و در ادامه می‌تواند به سمت عفونت مزمن پیش رود و بیماری‌های مزمن کبدی چون سیروز کبدی و هپاتوسلولارکارسینوما (HCC) را ایجاد کند یا ممکن است در اثر عملکرد موثر سیستم ایمنی به‌طور کامل از بدن میزبان زدوده شود [۳]. جزئیات این موضوع که فرد آلوده بتواند ویروس را از بدن پاک‌سازی کند یا عفونت‌اش به‌حالت مزمن تبدیل شود، به‌خوبی شناخته نشده است، اما تنوع ژنتیکی یکی از مهم‌ترین فاکتورهای دخیل در این فرآیند می‌باشد. پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism; SNP) از انواع مهم تنوع در توالی DNA هستند و از مارکرهای ژنتیکی قابل توجهی می‌باشند که می‌توانند در روند ایمنی‌زایی این عفونت‌های ویروسی نقش داشته باشند. اینترلوکین ۲۷ که به تازگی شناخته شده، یک

[۱] کارشناس ارشد میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

[۲] دانشیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

[۳] استادیار، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های گوارش، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

[۴] دانشجوی دکتری زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

[۵] استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های گوارش

تلفن: ۰۲۱ ۲۲۴۳۲۵۱۴ **دورنویس:** ۰۲۱۲۲۴۳۲۵۲۷

پست الکترونیک: sr.mohebbi@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۴/۱۵ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۵/۹/۱۸

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-28]

سایتوکاین هترودایمر است و عضوی از خانواده اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۲ می‌باشد. ژن اینترلوکین ۲۷ در انسان روی کروموزوم 16p11 واقع شده است و شامل ۵ اگزون می‌باشد [۴]. این اینترلوکین از ۲ زیرواحد IL-27 P28 و Epstein-Barr virus-Induced gene3 (EBI3) تشکیل شده است که این ۲ زیرواحد پس از تحریک سلول‌های ایمنی توسط محصولات میکروبی و یا واسطه‌های التهابی تولید می‌گردند [۵]. مطالعات پیشین که روی اینترلوکین ۲۷ انجام گرفته است، حاکی از نقش پیش‌التهابی بودن آن دارد. IL-27 با فسفریلاسیون سلول‌های T $CD4^+$موجب تمایز T helper1 (Th1) می‌شود که این پاسخ برای کنترل عفونت ضروری است و هم‌چنین باعث تولید اینترفرون گاما از سلول‌های T $CD8^+$ می‌شود که موجب مهار بیان ژن‌های ویروسی و جلوگیری از تکثیر ویروس در سلول‌های کبدی می‌شود [۶]. در مطالعات اخیر مشخص شده است که IL-27 می‌تواند زمان و پتانسیل پاسخ‌های تطبیقی را با تاثیری که روی Th1، Th2، Th17می‌گذارد، محدود کرده و عملکرد ضدالتهابی خود را نشان دهد که می‌توان این اثر IL-27 را در بیماری‌های خودایمنی ملاحظه نمود [۷]. در این مطالعه همراهی پلی‌مورفیسم rs153109A/G در ژن IL-27 با مزمن شدن عفونت هپاتیت B مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی روی ۱۲۰ نمونه بیمار (مرد و زن، با میانگین سنی ۴۱/۴۵ سال) و ۱۲۰ نمونه فرد سالم (مرد و زن، با میانگین سنی ۴۶/۲۶ سال) به‌عنوان گروه شاهد انجام شد. این افراد از میان افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان طالقانی تهران طی سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ انتخاب گردیدند. معیار ورود افراد به گروه بیمار، ابتلا عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B بود که با استفاده از روش تشخیصی الایزا و برای Anti-HBc Ab و HBsAg (کیت شرکت DIA.PRO ایتالیا) تعیین گردید و مثبت بودن نتیجه تست HBsAg به‌مدت بیش از شش ماه به‌عنوان عفونت مزمن هپاتیت B درنظر گرفته شد. افراد گروه شاهد بر اساس نتیجه منفی Anti-HBc Ab و HBsAg و هم‌چنین فقدان مشکلات کبدی و سابقه عفونت هپاتیت انتخاب گردیدند. به‌علاوه، ابتلا هم‌زمان به HCV یا HIV به‌عنوان معیار خروج افراد از مطالعه درنظر گرفته شد. تمامی افراد مورد مطالعه فرم رضایت‌نامه کمیته اخلاق مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه شهید بهشتی را امضا نمودند. DNA ژنومیک هر فرد مورد مطالعه با استفاده از روش Salting out استخراج شد. از تکنیک PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ افراد استفاده گردید. در مرحله اول به‌منظور تکثیر قطعه ژنومی حاوی پلی‌مورفیسم مورد نظر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) براساس چهارچوب ذیل انجام گردید: حجم نهایی مخلوط واکنش ۲۵ میکرولیتر بود که شامل ۲ میکرولیتر بافر Mg پلاس، ۰/۵ میلی‌مولار dNTP، ۰/۵ میلی‌مولار از هر پرایمر جلویی و معکوس اختصاصی پلی‌مورفیسم rs153109 در ناحیه پروموتر، ۱/۵ واحد آنزیم Taq پلیمراز و ۱۰۰ نانوگرم DNA بود و درنهایت با آب مقطر به حجم نهایی رسانده شد. پرایمرهای اختصاصی مورد بررسی در این مطالعه توسط نرم‌افزار Gene Runner طراحی گردیدند که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. مخلوط واکنش در برنامه PCR بین ۳ درجه حرارت انتقال می‌یافت؛ دناتوره شدن اولیه در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه که در این مرحله رشته‌های DNA از هم جدا می‌شوند، سپس وارد چرخه واکنش می‌شود که در ابتدا دناتوره شدن مجدد در همان دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۵ ثانیه انجام شده، سپس به‌منظور دورگه‌سازی دمای ۶۷ درجه سانتی‌گراد و زمان ۴۵ ثانیه انتخاب شده تا پرایمر به ناحیه مورد نظر در DNA متصل شود و بعد از آن برای گسترش دادن دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و زمان ۴۵ ثانیه درنظر گرفته می‌شد که طی آن سنتز DNA رخ می‌دهد. این چرخه ۳۵ بار تکرار می‌گردید و در انتها برای تکثیر نهایی دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ دقیقه به‌کار برده شد. برای مشاهده محصول PCR به‌روش الکتروفورز از ژل آگاروز ۱ درصد استفاده گردید. محصول واکنش PCR به‌روش RFLP توسط آنزیم XhoI (Thermo Scientific) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برش داده شد و محصول آن روی ژل آگاروز ۳ درصد مشاهده شده و ژنوتیپ آن مشخص گردید (جدول شماره ۲). برای تایید نتایج به‌دست آمده از RFLP، ۱۰ درصد از محصولات PCR تحت توالی‌یابی مستقیم قرار گرفت (شرکت ژن فناوران). به‌منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSSویرایش ۲۲ استفاده گردید. آزمون مجذور کای برای مقایسه فراوانی نسبی ژنوتیپی و آللی بین دو گروه بیمار و شاهد استفاده شد و دقت ۹۵ درصد، معیار معنی‌دار بودن آزمون قرار گرفت.

نتایج

نتایج حاصل از آنالیزهای آماری نشان‌دهنده عدم اختلاف معنی‌دار میان گروه کنترل و گروه بیمار دچار عفونت مزمن هپاتیت B در هیچ‌کدام از فراوانی فرکانس ژنوتیپ -)

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-28]

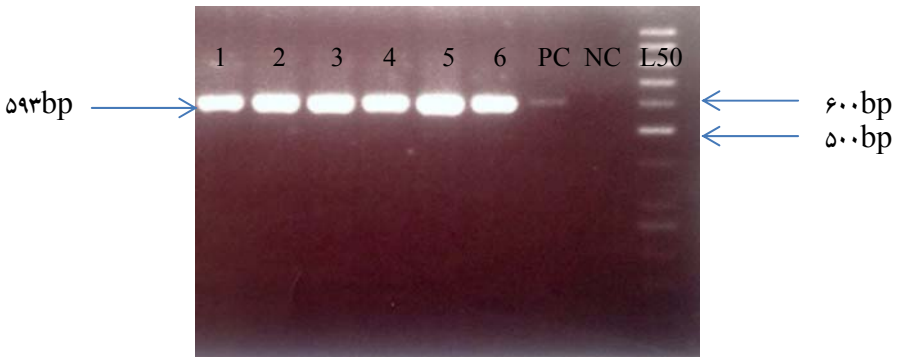
(rs153109 964A/G) در ژن IL-27 و هم‌چنین در فراوانی فرکانس آلل آن بود. الگوی برش آنزیمی و نتایج الکتروفورز PCR و RFLP در تصویر ۱ و ۲ مشخص گردیده است. فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه بیماران مزمن به هپاتیت B شامل AA ۳۰ درصد، AG ۶۰/۸ درصد، GG ۹/۲ درصد و در گروه کنترل شامل AA ۳۲/۵ درصد، AG ۵۳/۳ درصد، GG ۱۴/۲ درصد بود (P ۰/۳۶۸). توزیع آلل‌های A و G در گروه بیماران A ۶۰/۴ درصد و G ۳۹/۶ درصد، در گروه کنترل A ۵۹/۲ درصد و G ۴۰/۸ درصد گزارش شد (P ۰/۷۸۰). در جدول شماره ۳ نتایج حاصل از آنالیزهای آماری و هم‌چنین فراوانی توزیع ژنوتیپی بین دو گروه کنترل و بیمار و نتایج فراوانی توزیع آلل بین این دو گروه و ارتباط میان آن‌ها در پلی‌مورفیسم (rs153109 A/G) مقایسه و ارایه شده است. برای تصدیق صحت نتایج حاصل از RFLP، ۱۰ درصد نمونه‌ها به‌صورت تصادفی انتخاب شده و برای تعیین توالی فرستاده شدند (شکل شماره ۳).

جدول شماره ۱- اطلاعات پرایمرهای استفاده شده در PCR برای ژن IL-27 rs153109A/G

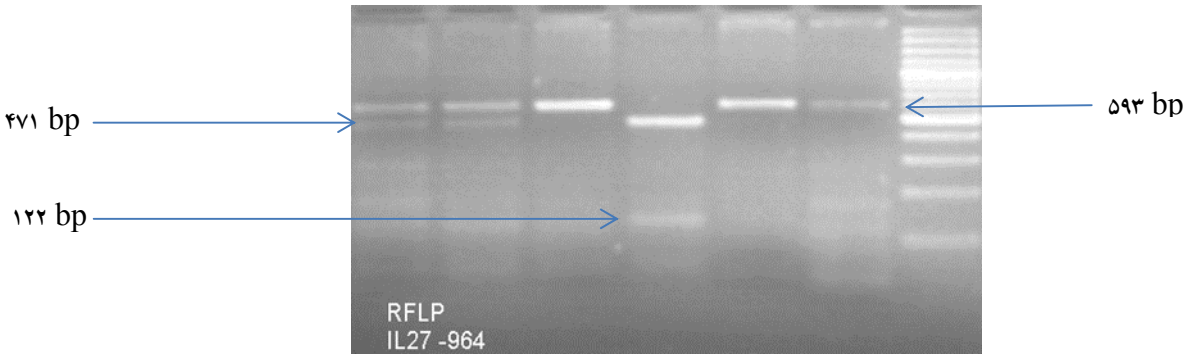
جهت پرایمر	توالی	دمای اتصال	درصد GC
Forward	5'-AGTCAGTGCTCAGTGGGTGG-3'	۵۷/۳°C	۶۰٪
Reverse	5'-GCTGTGCTGGAAGGGAGAC-3'	۵۵/۷°C	۶۳٪

جدول شماره ۲- مشخصات آنزیم RFLP برای ژن IL-27 rs153109A/G

آنزیم	جایگاه شناسایی و برش	ژنوتیپ	اندازه قطعات
XhoI	5'…C*TCGAG…3' 3'…GAGCT*S…5'	AA	۵۹۳bp
		AG	۵۹۳،۴۷۱،۱۲۲bp
		GG	۴۷۱،۱۲۲bp



تصویر شماره ۱- باندهای ۵۹۳ جفت بازی محصول PCR ژن IL-27 rs153109A/G، در هر PCR یک کنترل مثبت به‌منظور صحت PCR انجام شده (PC) و یک کنترل منفی (NC) گذاشته می‌شد.

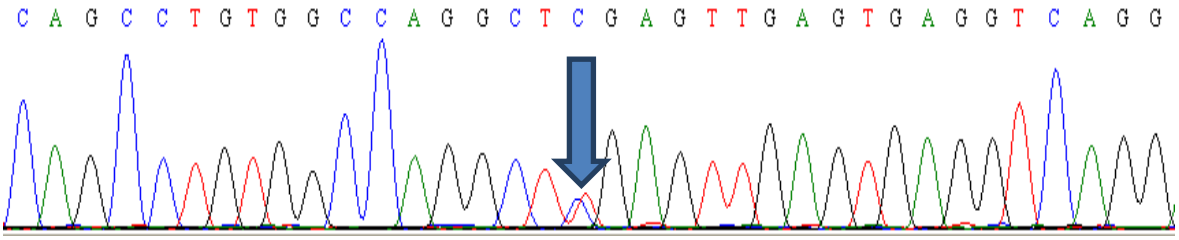


شکل شماره ۲- پس از اثردادن آنزیم RFLP روی آن طول قطعات به‌دست آمده بدین شرح است؛ افراد هموزیگوت AA که طول قطعه ژنی آن‌ها ۵۹۳ جفت بازی بود، افراد هتروزیگوت AG با طول قطعات ۵۹۳، ۴۷۱ و ۱۲۲ جفت بازی و افراد هموزیگوت GG با طول قطعات ۴۷۱ و ۱۲۲جفت بازی.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-28]

جدول شماره ۳- فراوانی توزیع ژنوتیپی و آللی در دو جمعیت کنترل و بیمار

ژنوتیپ	مرد		P OR (CI 95%)	زن		P OR (CI 95%)
	شاهد تعداد (درصد)	بیمار تعداد (درصد)		شاهد تعداد (درصد)	بیمار تعداد (درصد)	
AA	(۳۹/۶)۱۹	(۳۵/۳)۲۴	مرجع	(۲۷/۸)۲۰	(۲۳/۱)۱۲	مرجع
AG	(۴۵/۸)۲۲	(۶۰/۳)۴۱	۰/۳۶۹ (۰/۳۱۰-۱/۵۴۵) ۰/۶۹۲	(۵۸/۳)۴۲	(۶۱/۵)۳۲	۰/۷۲۳ (۰/۳۶۰-۲/۰۲۹)۰/۸۵۵
GG	(۱۴/۶)۷	(۴/۴)۳	۰/۲۴۶ (۰/۵۴۱-۱۱/۰۱۸)۲/۴۴۱	(۱۳/۹)۱۰	(۱۵/۴)۸	۰/۷۵۴ (۰/۲۵۱-۲/۷۲۲)۰/۸۲۶
آلل	مرد		P OR (CI 95%)	زن		P OR (CI 95%)
	شاهد تعداد (درصد)	بیمار تعداد (درصد)		شاهد تعداد (درصد)	بیمار تعداد (درصد)	
A	(۶۲/۵۴)۶۰	(۶۵/۴)۸۹	مرجع	(۵۶/۹)۸۲	(۵۳/۸)۵۶	مرجع
G	(۳۷/۵)۳۶	(۳۴/۶)۴۷	۰/۷۶۷ (۰/۶۲۵-۱/۸۹۱)۱/۰۸۷	(۴۳/۱)۶۲	(۴۶/۲)۴۸	۰/۷۵۴ (۰/۵۵۰-۱/۵۴۲)۰/۹۲۱



شکل شماره ۳- تعیین توالی ناحیه‌ای از PCR که دارای جایگاه A/G 964- ژن IL-27 (علامت فلش) می‌باشد و نشان‌دهنده نمونه هتروزیگوت A/G است (تعیین توالی با پرایمر معکوس انجام گردیده است).

بحث

سایتوکاین‌های خانواده IL-12 نقش عمده‌ای در ایمن-شدن با ترشح لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک و سلول‌های NK و نیز APCها ایفا می‌کنند. IL-27 که عضوی از خانواده IL-12 می‌باشد، از جمله سایتوکاین‌های است که به‌عنوان یک واسط اولیه بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در عفونت‌های ویروسی نقش ایفا می‌کند. IL-27 یک سایتوکاین پلیوتروپیک است که هم عملکرد ضدالتهابی و هم عملکرد پیش‌التهابی دارد [۹،۸]. فعالیت-های ضدتوموری IL-27 به‌طور عمده با واسطه‌گری سلول T $CD8^+$ انجام می‌شود [۱۰]. این سایتوکاین می‌تواند سبب ازدیاد تولید سلول‌های T شود و با همکاری IL-12 بیان فاکتور رونویسی T-bet [۱۱] و همچنین تولید سایتوکاین‌هایی چون IFN-γ را در سلول‌های T $CD4^+$، $CD8^+$ و سلول‌های NK راه-اندازی می‌کند [۱۲]. به‌علاوه، موجب تولید IL-10 می‌شود و از طرف دیگر توسط سلول T $CD4^+$ و سلول NK تولید IL-17 را محدود می‌کنند [۱۳]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که IL-27 در تولید و توسعه پاسخ‌های سلول Th1 و همچنین راه‌اندازی واکنش‌های التهابی در ماکروفاژها نقش عمده‌ای دارد [۱۴]. پاسخ‌های Th1 می‌تواند منجر به ایمنی با واسطه سلولی بیش از اندازه و آسیب بافتی کنترل نشده شود [۱۵]؛ درنتیجه پلی‌مور-فیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتر IL-27 که می‌توانند بر فعالیت IL-27 تاثیرگذار باشند، ممکن است با مزمن شدن هپاتیت B در ارتباط باشند [۱۶]. نقص عملکرد سیستم ایمنی هومورال و سلولی در افراد مبتلا به هپاتیت B با مزمن شدن آن ارتباط مستقیم دارد [۱۷]. مشاهده شده است که سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر IL-6، IL-12 و TNF-α در این بیماران از سطوح پایین‌تری برخوردارند [۱۸]؛ بااین‌وجود ناقوسی و همکاران عدم ارتباط معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم در پروموتر ژن TNF-β1 را با جمعیت هپاتیت B مزمن در ایران مشاهده نموده‌اند [۱۹]. سیتوکین TNF-β1 نیز همچون IL-27 یک سایتوکاین پلیوترو-پیک می‌باشد که قادر به مهار همانندسازی ویروس هپاتیت B می-باشد [۲۰]. اخیرا مطالعه‌ای در ایران توسط حسینی و همکاران انجام پذیرفته که طی آن پلی‌مورفیسم این ژن در ۱۰۹ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۰۹ فرد سالم بررسی شده و ارتباط معنی-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-28]

داری وجود نداشته است [۲۱]. این مطالعه به‌منظور بررسی پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی rs153109 964A/G- ژن IL-27 بر مزمن شدن عفونت هپاتیت B طراحی شده است. در مطالعه اخیری که در کشور مصر [۲۲] انجام گرفت نیز ارتباط معنی‌داری بین فراوانی فرکانس ژنوتیپ و آلل ژن IL-27 در دو گروه بیمار مزمن به هپاتیت B و گروه کنترل مشاهده نگردید. در مطالعات دیگر ارتباط قابل توجهی بین پلی‌مورفیسم 964A/G- ژن IL-27 و بیماری کرون [۲۳]، استعداد بیماری انسداد ریوی مزمن [۲۴] و هم‌چنین فرکانس ژنوتیپ IL-27 در بیماران التهابی روده نشان داده شده است [۲۵]. در مطالعات اخیر، نقش پلی‌مورفیسم IL-27 در بیماران مبتلا بیماری‌های مختلف در جمعیت‌های شرقی آسیایی نیز مرور گردیده و مشخص شده است که می‌توان آن را یک عامل خطر برای سرطان تخمدان و بیماری کرون، کولیت اولسراتیو و لوپوس اریتماتوز سیستمیک در نظر گرفت [۲۶].

نتیجه گیری

در این مطالعه هیچ‌گونه اختلاف آماری معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG و همین‌طور فراوانی آللی در پلی‌مورفیسم rs153109 ژن IL-27 میان گروه بیماران دچار عفونت مزمن هپاتیت B و گروه کنترل مشاهده نگردید. در نتیجه به‌نظر می‌رسد ارتباطی میان پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن IL-27 و مزمن شدن هپاتیت B در جمعیت مطالعه شده، وجود نداشته باشد. این نتایج ممکن است تحت تاثیر محدودیت‌های مطالعه شامل تعداد به‌نسبت کم جمعیت مورد مطالعه باشد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی از جمعیت بزرگ‌تری استفاده گردد. هم‌چنین، زمینه ژنتیکی متنوع نیز می‌تواند دلیلی برای گوناگون بودن نتایج باشد، و نیز پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی دیگری از این ژن را می‌توان مورد بررسی قرار داد و درنهایت می‌توان پیشنهاد داد، عملکرد سایر ژن‌هایی که در ناحیه فرادست و فرودست این ژن قرار گرفته‌اند، مورد بررسی قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی در چهارچوب پایان‌نامه دانشجویی در مقطع کارشناسی ارشد با کمک و پشتیبانی مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است. از کارکنان محترم مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، به‌ویژه از خانم‌ها فرحناز جباریان و مهسا خوان یغما و آقای یاسین حاتمی به‌خاطر همکاری صمیمانه در اجرای این طرح تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

[1] Gerber MA, Hadziyannis S, Vissoulis C, Schaffner F, Paronetto F, Popper H. Electron microscopy and immune electron microscopy of cytoplasmic hepatitis B antigen in hepatocytes. ***Am J Pathol*** 1974; 75(3): 489–502.

[2] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. ***Semin Liver Dis*** 2003; 23(1): 47–58.

[3] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B antigen negative chronic hepatitis B natural history and treatment. ***Semin Liver Dis*** 2006; 26(2): 130–41.

[4] Wang S, Zhu C, Zhang R, Liu L, WU J. Association of interleukin 27 expression and p28 gene polymorphism with chronic hepatitis B virus infection. ***J Toxicol Environ Health Sci*** 2009; 1(2): 028–33.

[5] Pflanz S, Timans JC, Cheung J, Rosales R, Kanzler H, Gilbert J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4(+) T cells. ***Immunity*** 2002; 16(6): 779–90.

[6] Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses. ***Immunity*** 2003; 19(5): 641–4.

[7] Stumhofer JS, Hunter CA. Advances in understanding the anti-inflammatory properties of IL-27. ***Immunol Lett*** 2008; 117(2): 123–30.

[8] Pflanz, S, Timans JC, Cheung J, Rosales R, Kanzler H, Gilbert J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4(+) T cells. ***Immunity*** 2002; 16(6): 779–90.

[9] Awasthi A, Carrier Y, Peron JP, Bettelli E, Kamanaka M, Flavell RA, et al. A dominant function for interleukin 27 in generating interleukin 10-producing anti-inflammatory T cells. ***Nat Immunol*** 2007; 8(12): 1380–9.

[10] Chiyo M, Shimozato O, Yu L, Kawamura K, Iizasa T, Fujisawa T, et al. Expression of IL-27 in murine carcinoma cells produces antitumor effects and induces protective immunity in inoculated host animals. ***Int J Cancer*** 2005; 115(3): 437–42.

[11] Mayer KD, Mohrs K, Reiley W, Wittmer S, Kohlmeier JE, Pearl JE, et al. Cutting edge: T-bet and IL-27R are critical for in vivo IFN-gamma production by CD8 T cells during infection. ***J Immunol*** 2008; 180(2): 693–7.

[12] Hibbert L, Pflanz S, De Waal Malefyt R, Kastelein RA. IL-27 and IFN alpha signal via Stat1 and Stat3 and induce T-Bet and IL-12Rbeta2 in naive T cells. ***J Interferon Cytokine Res*** 2003; 23(9): 513–22.

[13] Yoshida H, Nakaya M, Miyazaki Y. Interleukin 27: a double-edged sword for offense

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-28]

and defense. ***J Leukocyte Biol*** 2009; 86(6): 1295-303.
[14] Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. ***Nat Rev Immunol*** 2005; 5(7): 521–31.
[15] Lucas S, Ghilardi N, Li J, de Sauvage FJ. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4 T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2003; 100(25): 15047–52.
[16] Peng Q, Qin X, He Y, Chen Z, Deng Y, Li T, et al. Association of IL27 gene polymorphisms and HBV-related hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population. ***Infect Genet Evol*** 2013; 16: 1-4.
[17] Chong WP, To YF, Ip WK, Yuen MF, Poon TP, Wong WH, et al. Mannose-binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. ***Hepatology*** 2005; 42(5): 1037–45.
[18] Basturk B, Karasu Z, Kilic M, Ulukaya S, Boyacioglu S, Oral B. Association of TNF-alpha -308 polymorphism with the outcome of hepatitis B virus infection in Turkey. ***Infect Genet Evol*** 2008; 8(1): 20-5.
[19] Naghoosi H, Mohebbi SR, Tahaei SME, Azimzadeh P, Romani S, Almasi S, et al. Evaluating the relationship between single-nucleotide polymorphism in the TNF-gene promoter and susceptibility to chronic hepatitis B infection in patients referring to Taleghani hospital in Tehran. ***Feyz*** 2013; 16(6): 522-8. [in Persian]
[20] Hong MH, Chu YC, Wu YC, Tsai KN, Hu CP, Jeng KS, et al. Transforming growth Factor-beta1 suppresses hepatitis B virus replication by the reduction of hepatocyte nuclear factor-4alpha expression. ***PLoS One*** 2012; 7(1): e30360.
[21] Hosseini A, Hosseini SM, Azimzadeh P, Mohebbi SR, Khanyaghma M, Sharifian A, et al. The Assosiation of Promoter Polymorphism of TGF-_1 (-509C>T) with Chronic Hepatitis B in Iraninan Patients Referred to Taleghani Hospital, Tehran. ***J Kerman Univ Med Sci*** 2013; 20(3): 223-31. [in Persian]
[22] Ali YB, El-Masry SA, El-Akhras BA, El-Shenawy SZ, El-Sayed IH. Association of Interleukin 27 gene polymorphism and risk of Hepatitis B viral infection in Egyptian population. ***Egyptian J Med Human Genetics*** 2014; 15(1): 53–9.
[23] Van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LA, Gilissen C, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. ***N Engl J Med*** 2011; 365(1): 54–61.
[24] Huang N, Liu L, Wang XZ, Liu D, Yin SY, Yang XD. Association of interleukin (IL)-12 and IL-27 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. ***DNA Cell Biol*** 2008; 27(9): 527–31.
[25] Li CS, Zhang Q, Lee KJ, Cho SW, Lee KM, Hahm KB, et al. Interleukin-27 polymorphisms are associated with inflammatory bowel diseases in a Korean population. ***J Gastroenterol Hepatol*** 2009; 24(10): 1692–16.
[26] Zhang YF, Zhao AD. Common Polymorphisms in IL-27 Genes May Contribute to Risk of Various Human Diseases in Asian Populations: A Meta-Analysis. ***Med Sci Monit*** 2016; 7(22):766-75.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-28]