ارتباط پلی‌مورفیسم M55V ژن SUMO4 در بیماران دیابتی تیپ ۲ و افراد سالم

*دکتر سودابه فلاحI
مهرزاد جعفرزادهII
دکتر مهدی هدایتیIII
دکتر رضا حاجی حسینیIV

چکیده

زمینه و هدف: اخیرا مشخص شده که ژن sumo4 در کلیه بیان می‌شود. واریانت M55V ژنsumo4 که با جایگزینی اسیدامینه والین به جای متیونین در موقعیت۵۵ همراه می‌باشد، سبب تحریک و القای فاکتور هسته‌ای کاپای بتا (NFKB) می‌گردد. این فاکتور در پاتوژن بسیاری از بیماریها از جمله دیابت نقش بسیار مهمی دارد.

روش کار: ژنوتیپ‌های Sumo4 در ۵۰ نفر بیمار دیابتی تیپ ۲ و ۵۰ نفر کنترل بروش PCR و هضم آنزیمی توسط آنزیم محدودگر TspR1 مورد مطالعه مقطعی قرار گرفت. غلظت سرمی قند افراد بیمار و کنترل بروش آنزیمی تعیین گردید. در این مطالعه از آزمون T-Student وآزمون آماریChi-square استفاده شد.

یافته‌ها: در افراد گروه‌های کنترل و بیمار فراوانی ژنوتیپ‌ها به ترتیب AA ۲۶٪ و۲۰٪، AG ۵۰٪ و ٤٤٪ و GG نیز ٢٤٪ و ٣٦٪ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: نتایج بدست آمده در این مطالعه پیشنهاد می‌کند که بین واریانت M55V ژن Sumo4 و بیماری دیابت تیپ II رابطه معنی‌داری وجود ندارد و واریانت M55V ژن Sumo4 یک فاکتور خطرزا برای بیماری دیابت تیپ II محسوب نمی گردد.

کلیدواژه ها: ۱- دیابت ۲- پلی‌مورفیسم ۳- جهش ژن ٤- آنزیم محدودگر ٥- ژن sumo4

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۱۹، **تاریخ پذیرش:** ۸۹/۱/۳۰

مقدمه

بیماری دیابت قندی شایعترین بیماری اندوکرین است و تعیین شیوع واقعی آن به علت تنوع معیارهای تشخیصی، مشکل می‌باشد. افزایش گلوکز خون و وجود آن در ادرار به نام دیابت شیرین یکی از رایج ترین اختلالات متابولیسم کربوهیدرات‌ها می‌باشد.[۱] یک تقسیم بندی ساده از بیماری دیابت به شرح زیر است:

۱) دیابت نوع I وابسته به انسولین

۲) دیابت نوع II غیر وابسته به انسولین

در پاتوژنز این بیماری عوامل مختلفی از قبیل ژنتیک و محیطی دخالت دارند. نتایج حاصل از تحقیقات ده سالهٔ گذشته نشان می‌دهند یک پلی‌مورفیسم نوکلئوتید منفرد ژن SUMO4 (Small Ubiquitin like Modifier 4) در بروز بیماری دیابت نقش دارد. این ژن بر روی باند ۲۵ بازوی بلند کروموزوم شمارهٔ ٦ (6q25) قرار گرفته و پروتئینی با ۹۵ اسیدآمینه را کد می‌کندکه وظیفهٔ آن ایجاد اصلاحات پس از ترجمهٔ بر روی برخی از پروتئین‌ها بوده و به طور طبیعی، وظیفهٔ تنظیم عملکرد دستگاه‌ایمنی بدن به منظور مقابله با عفونت‌ها را بر عهده دارد.[۲] این ژن در کلیه و سیستم ایمنی بیان شده و قادر می‌باشد تا با انجام اصلاحات بر روی سوبسترای معروف خود به نام مهارکنندهٔ فاکتور هسته‌ای کاپای بتا (INFκB) که سرکوب کنندهٔ NFκB می‌باشد، میزان NFκB و در نتیجه پاسخ‌های ایمنی را کنترل نماید.[۳] فاکتور هسته‌ای کاپای بتا (NFκB) یک فاکتور رونویسی است که در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها نقش دارد. محصول ژن SUMO4 یک تنظیم کنندهٔ منفی NFκB در مسیر انتقال پیام

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه آقای مهرزاد جعفرزاده جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد به راهنمایی دکتر سودابه فلاح و مشاوره دکتر مهدی هدایتی و دکتر رضا حاجی حسینی در دانشگاه علوم پزشکی ایران، سال۱۳۸۷.

I) استادیار و دکترای بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (* مؤلف مسؤول)
II) کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران
III) استادیار و دکترای بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران
IV) دانشیار و دکترای بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

(سیگنالینگ) می‌باشد.[٤] در مطالعات انجام شده، یک پلی‌مورفیسم نوکلئوتیدی منفرد در ژنSUMO4 شناسایی شده که موجب جایگزینی اسید آمینهٔ والین در کدون ۵۵ به جای اسیدآمینهٔ متیونین گشته و واریانت M55V خوانده می‌شود.[٥] این مطالعات بیانگر یک جهش ژنی در SUMO4 و تغییر در نوکلئوتید ۱٦۳ هستند که نوکلئوتید آدنین به گوانین تبدیل می‌شود.[٦] بنابراین جدا از فاکتورهای خطر مانند سن و جنس، انتظار می‌رودکه پلی‌مورفیسم‌های این ژن نیز احتمالا در پاتوژنز بیماری دیابت دخالت داشته باشد. در این مطالعه، پلی‌مورفیسم ژنتیکی SUMO4 (واریانت M55V) به منظور بررسی ارتباط آن با بیماری دیابت ۲ در نژاد ایرانی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

این تحقیق یک نوع مطالعهٔ مقطعی است. در این مطالعه ۵۰ نفر بیمار دیابتی و ۵۰ نفر فرد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. در دو جامعهٔ مورد پژوهش کنترل و بیمار دیابتی، جنسیت در میزان متغیرها تأثیری ندارد و دو جامعه از نظر سنی در محدوده ۲۵-٤۰ سال قرار دارند.

نمونه‌ها تحت شرایط زیر وارد مطالعه شده اند: ۱- برای بیماران دیابتی قند خون غیر ناشتای بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، ۲- برای افراد سالم قند خون غیر ناشتای کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، ۳- توافق جهت ورود به مطالعه و تکمیل فرم رضایت نامه، ٤- داشتن DNA قابل قبول از لحاظ میزان و خلوص، ۵- نمونه‌های کنترل و مورد، محدودهٔ سنی بین ٤۵-۲۰ سال داشتند.

از تمام این افراد جهت انجام آزمایش قند خون و استخراج DNA، نمونهٔ خون گرفته شد و استخراج DNA به روش Salting-out صورت گرفت.[۷] ابتدابافی کوت(Buffy coat) گلبول‌های سفید در یک لوله فالکون ۱۵ میلی لیتری ریخته و با ۳ میلی لیتر بافر لیز کننده به حالت تعلیق در آمد. جهت هضم سلول‌های لیز شده ۰/۲ میلی لیتر از SDS ۱۰٪ و ۰/۵ میلی لیتر محلول پروتئیناز K به آنها اضافه نموده و یک شب در ۳۷°C قرار داده شد.[۸] بعد از تکمیل عمل هضم، به هر لوله یک میلی لیتر کلرید سدیم اشباع (٦ مولار) اضافه و ۱۵ ثانیه به شدت مخلوط گردید. سپس لوله‌ها با دور ۲۵۰۰rpm سانتریفوژ شده و محلول رویی به لوله دیگر انتقال یافت.به محلول مذکور دقیقاً ۲ حجم اتانول مطلق اضافه و لوله‌ها چندین بار سر و ته شدند. کلاف DNA به لولهٔ ۱/۵ میلی لیتری حاوی ۲۰۰ میکرولیتر بافر TE منتقل شده و ۲ ساعت در۳۷°C قرار داده شد تا حل گردد(۹) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی

forward(5'-TGTGAACCACGGGGATTGTCG-3')

reverse (5'- TCAGTAGACACCTCCCGTAG-3')

قطعه‌ای ۲۰۰ جفت بازی از ژن SUMO4 که دارای جایگاه اثر برای آنزیم TspR1شرکتbiolab خریداری شده از شرکت ژرف خرد بود، توسط روش PCR تکثیر گردید. کل محلول نهایی واکنش PCR در حجم کل۲۵میکرولیتر حاوی: DNA۵۰ ηg/µl، ۲/۵ µM از هر پرایمر و ۱۲/۵ میکرولیتر از MasterKit خریداری شده از شرکت سیناژن تهیه گردید. شرایط دمایی برای واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر نیز، ابتدا ۲ دقیقه در ۹٤°C و سپس ۳۵ سیکل در دمای ۹٤°C (۲ دقیقه)، ۵۸°C (۳۰ ثانیه) و ۷۲°C (۱ دقیقه) تنظیم گردید محصول واکنش پس از اتمام سیکل‌ها به مدت ۱ دقیقه در ۷۲°C قرار داده شد. محصولات به دست آمده از PCR به همراه سایز مارکر در آگارز ۱/۵٪ و بافر TBE الکتروفورز شدند و توسط بروموید اتیدیوم رنگ آمیزی گردیدوباند ۲۰۰جفت بازی مشاهده شد.

هضم آنزیمی

همانطور که اشاره شد قطعه ۲۰۰ جفت بازی حاوی مکان اثر آنزیم TspRI، با استفاده از پرایمرهای مربوطه به روش PCR تکثیر شد. این قطعه ۲۰۰ جفت بازی دارای یک مکان اثر برای آنزیم TspRI است و موقعیت A+163G مکان پلی مورفی برای آنزیم TspRI است. میزان ۵ میکرولیتر از محصول PCR با ۱۰ واحد آنزیم TspRI و ۱۰ میکرولیتر بافر مربوطه (حجم نهایی ۵۰ میکرولیتر) به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

مدت ۱۶ ساعت در دمای ۶۵°C هضم گردید. سپس به همراه DNA استاندارد بر روی آگارز ۳ درصد و با رنگ آمیزی بروميد اتیدیوم الکتروفورز شد. جهت محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS *ver 11.5* کمک گرفته شد. همه متغیرها از توزیع نرمال بر خوردار بودندومطابق قانون *هاردی واینبرگ* بودند. تفاوت‌های آماری بین پارامترهای با استفاده از آزمون T-Student محاسبه شد. جهت بررسی قانون *هاردی واینبرگ* از روش زیر استفاده شد:

فراوانی آلل q = A و فراوانی آلل p = G، $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ *

آزمون آماریchi-square مستقل جهت بررسی ارتباط میان وجود پلی‌مورفیسم M55V در دو گروه کنترل و بیمار مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

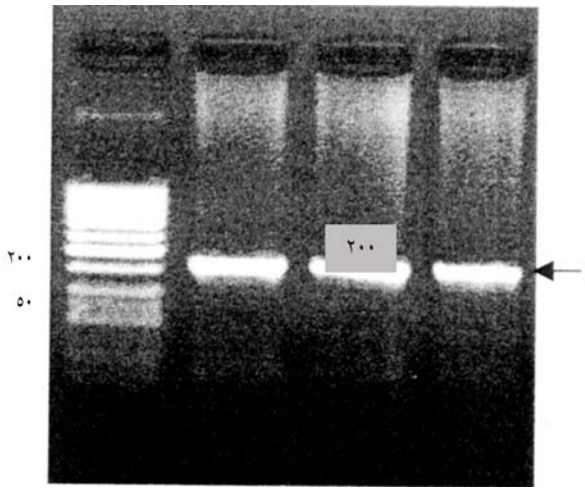
یک قطعه ۲۰۰ جفت بازی نسبت به مکان شروع رونویسی ژن SUMO4 حاوی مکان اثر آنزیم TspRI، با استفاده از پرایمرهای مربوطه به روش PCR تکثیر شد. این قطعه ۲۰۰ جفت بازی (شکل شماره ۱) دارای یک مکان اثر برای آنزیم TspRI است و موقعیت A+163G مکان پلی مورفی برای آنزیم TspRI است. در صورت وجود پلی‌مورفیسم M55V و جایگزینی نوکلئوتید G به جای A، دو جایگاه اثر برای آنزیم محدودگر TspRI (به ترتیب قطعاتی با طولهای ۱۳۴ و ۶۶ نوکلئوتید وهمچنین ۱۷۴ و ۲۶ نوکلئوتید) و در صورت عدم وجود پلی‌مورفیسم، تنها یک جایگاه اثر ایجاد خواهد شد و قطعات ۱۳۴ و ۶۶ نوکلئوتیدی دیده می‌شوند(شکل شماره ۲).

همانطور که در جدول شماره ۱ ملاحظه می‌گردد، فراوانی آللی و توزیع ژنوتایپی پلی‌مورفیسم M55V در دو گروه مورد مطالعه کنترل و بیمارنشان داده شده است، فراوانی آلل A به ترتیب ۵۱٪ و ۴۲٪ و فراوانی آلل G در این افراد به ترتیب ۴۹٪ و ۵۸٪ می‌باشد و درافراد گروه‌های کنترل و بیمار فراوانی ژنوتیپ‌ها به ترتیب به صورت AA ۲۶٪ و ۲۰٪، AG ۵۰٪ و ۴۴٪ و GG نیز ۲۴٪ و ۳۶٪ نیز به دست آمد. نتایج آزمایش قند خون نشان می‌دهد که در افراد کنترل میانگین قند خون زنان mg/dl ۶/۵۰ ± ۸۴/۳ و برای مردان mg/dl ۶/۵۰±۸۶/۴ می‌باشد. میانگین قند در زنان دیابتی mg/dl ۳۷/۲۰±۲۴۶/۲ ومیانگین قند در مردان دیابتی mg/dl ۳۷/۲۰±۲۴۸/۴ بدست آمد.

انجام آزمون آماریchi-square مستقل در فاصلهٔ اطمینان ۹۵٪ حاکی از عدم ارتباط معنی‌دار میان وجود پلی‌مورفیسم M55V در دو گروه کنترل وبیمار بود(P=0.7, x2=1.6; df=2).

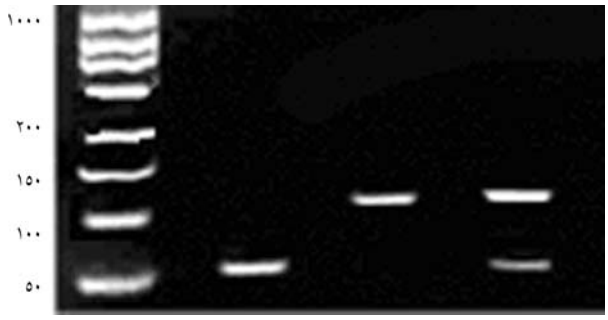
جدول شماره ۱- فراوانی آللی، ژنوتایپی و فنوتایپی پلی‌مورفیسم M55V در افراد گروه کنترل و بیماران

		بیماران	کنترل
ژنوتایپ	AA	۱۰(٪۲۰)	۱۳(٪۲۶)
	AG	۲۲(٪۴۴)	۲۵(٪۵۰)
	GG	۱۸(٪۳۶)	۱۲(٪۲۴)
کل		۵۰(٪۱۰۰)	۵۰(٪۱۰۰)
آلل	A	۴۲(٪۴۲)	۵۱(٪۵۱)
	G	۵۸(٪۵۸)	۴۹(٪۴۹)
کل		۱۰۰(٪۱۰۰)	۱۰۰(٪۱۰۰)



شکل شماره ۱- الگوی الکتروفورزی یک فرد کنترل و دو بیمار دیابتی در کنار سایز مارکر ۵۰pb بر روی ژل آگارز ۱٫۵ ٪ و رنگ آمیزی برمید اتیدیوم
ستون اول از سمت چپ: سایز مارکر ۱۰۰۰-۵۰ جفت باز
ستون دوم وسوم از سمت چپ: نمونه ۲ بیمار دیابتی
ستون چهارم از سمت چپ: نمونه یک فرد سالم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]



شکل شماره ۲- الگوی الکتروفورزی چند نمونه از محصولات هضم شده PCR توسط آنزیم محدودگر TspRI بر روی ژل آگارز ۳٪ و رنگ آمیزی برمید اتیدیوم.از چپ به راست:سایز مارکر،AA،AG،GG

بحث و نتیجه‌گیری

در توضیح اهمیت مسئله پلی‌مورفیسم واریانت M55V باید گفت که میزان شیوع واریانتM55V ژن Sumo4 در جوامع و قومیت‌های مختلف بسیار متفاوت و متغیر می‌باشد و این تغییر و تفاوت ناشی از عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی است. همانطور که نتایج بدست آمده از مطالعات بر روی جوامع و قومیت‌ها ی مختلف نشان می‌دهد یک هتروژنیسیته معنی‌داری بین ژن Sumo4 در افراد دیابتی تیپ II, I با قومیت‌های مختلف وجود دارد. در بحث اینکه چرا یافته‌های بدست آمده در برخی از جوامع مختلف متفاوت یا موافق با یافته‌های بدست آمده در مطالعه ما می‌باشد. باید این مسئله را در نظر گرفت که علاوه بر تفاوت در شرایط انتخاب افراد بیمار و کنترل در مطالعات مختلف، فاکتورهایی نظیر قومیت، نژاد، تغذیه، عوامل محیطی و غیره نیز باید مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد و مطالعات بیشتری باید انجام پذیرد تا نقش پلی‌مورفیسم M55V به عنوان یک فاکتور خطرزای مستقل در بیماری دیابت ثابت شود و اینگونه مطالعات در سطح وسیعی از افراد بیمار و کنترل انجام گیرد و باید این مسئله را در نظر داشت که پلی‌مورفیسم‌ها تنها بخشی از عوامل دخیل در بروز بیماریهامی باشند. سایر فاکتورهای اکتسابی و محیطی نظیر تغذیه، سبک زندگی، مواد شیمیایی محیطی و فاکتورهای متعدد دیگری در اتیولوژی بیماری‌ها موثرند. همانطور که اشاره شد در نتایج حاصل از برخی مطالعات عدم اختلاف معنی‌دار ژنوتیپ‌های Sumo4 بین دو گروه کنترل و بیماران دیابتی، قابل مشاهده می‌باشدکه مشابه نتایج به دست آمده این پژوهش در این مطالعه می‌باشد. بنابراین می‌توان گفت که بیماری دیابت یک بیماری با علل و عوامل مختلف ژنتیکی و اکتسابی و محیطی است که به صورت بسیار پیچیده تحت تاثیر این عوامل بروز می‌کند. که در این بررسی تنها یک عامل به صورت فقط یکی از پلی‌مورفیسم‌های ژن دخیل در بروز بیماری مورد مطالعه قرار گرفته است که یک فاکتور از چندین فاکتور دخیل در این بیماری است. بنابراین چون علل و عوامل مختلفی در بروز و شدت بیماری وجود دارد می‌توان گفت احتمالا علل و عوامل مهمتر از این پلی‌مورفیسم نیز در بروز یا شدت بیماری دیابت دخالت دارند که نیازمند به بررسی بیشتری است. همانطور که در مبحث نتایج اشاره گردید در دو گروه کنترل و بیمار فراوانی آلل A به ترتیب ۵۱٪ و ۴۲٪ و فراوانی آلل G در این افراد به ترتیب ۴۹٪ و ۵۸٪ می‌باشد وفراوانی ژنوتیپهای GG,AG,AA مورد بررسی قرار گرفت به ترتیب در افراد گروه‌های کنترل و بیمار AA ۲۶٪ و ۲۰٪، AG ۵۰٪ و ۴۴٪ و GG نیز ۲۴٪ و ۳۶٪ به دست آمد که این نتایج با نتایج به دست آمده در برخی از جوامع هم خوانی و یا با برخی از جوامع دیگر تفاوت دارد.

در سالهای اخیر مطالعات بر روی پلی‌مورفیسم ژن Sumo4 و ارتباط میزان فراوانی انواع آللهای مختلف این ژن با برخی از بیماری‌ها مانند دیابت و بیماری‌های اتوایمون توسط بسیاری از محققین در دست انجام می‌باشد،و نتایج ضد و نقیصی متناسب با موقعیتهای جغرافیایی، محیطی و نژاد در جوامع مختلف قابل مشاهده است. امروزه مشخص شده که ژن Sumo4 بطور طبیعی وظیفه تنظیم عملکرد سیستم ایمنی بدن به منظور مقابله با عفونت‌ها را بر عهده دارد. با توجه به اینکه این ژن بطور طبیعی عملکرد سیستم ایمنی بدن را کنترل می‌کند. لذا

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

جهش این ژن موجب اختلال در عملکرد سیستم ایمنی و نهایتا اختلال در عملکرد بافتهای دیگر می‌شود. از طرفی اختلال در این ژن سبب بروز واکنش سیستم ایمنی در برابر محرکهای طبیعی می‌گردد.[۱۰]

پروتئین $Sumo_4$ متعلق به خانواده Sumo اساسا در کلیه و سیستم ایمنی بیان می‌شود و از طریق مدیفیکاسیون سوبسترای اختصاصی خود بنام مهار کننده فاکتور هسته‌ای کاپای (INFKB)B که یک تنظیم کننده منفی NFKB (که خود در پاتوژنز بسیاری از بیماریها نقش داشته) در مسیر انتقال پیام (مسیر سیگنالینگ) است می‌تواند پاسخهای ایمنی را تنظیم و کنترل نماید.[٤] نتایج حاصل از مطالعات Hsing و همکارانش بر روی پلی‌مورفیسم ژن Sumo4 در جمعیتی از بیماران دیابتی تیپ ۲ در تایوان نشانگر وجود یک رابطه معنی‌دار بین ژنوتیپ ژن و بیماری میکروآلبومین یوری (نفروپاتی) می‌باشد.[۱۱]در این مطالعه فرکانس آلل‌های AA، GA و GG ژن مذکور در گروه کنترل با آلبومین یوری نرمال بترتیب ٥٩/٦٪، ٤٠/٧٪، ٦/٧٪، در گروه دیابتی همراه با میکروآلبومین یوری بترتیب ٣٦/٩٪، ٤٦/٢٪ و ١٦/٦٪ برای گروه دیابتی همراه با ماکروآلبومین یوری بترتیب ٣٦/٩٪، ٤٦/٢٪ و ١٦/٤٪ گزارش شده است و به وجود یک ارتباط معنی‌دار بین واریانتM55v ژن Sumo4 و شدت بیماری نفروپاتی تاکید شده است.[۱۱] در حالیکه نتایج حاصل از مطالعات بر روی جمعیتی از دیابتی‌های تیپ ۲ همراه با نفروپاتی در جامعه سفید پوست (قفقازی) توسط Haman و همکارانش نشان می‌دهد که بین واریانت M55V و بیماری دیابتی نفروپاتی هیچ رابطه‌ای وجود ندارد.[۱۲]

نتایج حاصل از مطالعات NOSO و همکارانش میزان فرکانسهای AA، AG و GG را بترتیب ٤١٪، ٤٧٪ و ١٢٪ برای جمعیت ژاپنی و ٤٨٪، ٤٤٪ و ٨٪ را برای جمعیت تایوان نشان می‌دهند.[۱۳]

از طرف دیگر مشخص شده که بین بروز برخی از از بیماریها مانند بیماری تیروئید، روماتوئید، بیماری اتوایمون و دیابت نوع I, II با بروز موتاسیون یا پلی‌مورفیسم در ژن Sumo4 (M55V) در جمعیتهای با قومیت‌های مختلف ارتباطی وجود دارد.[۱٤،۱٥و۱٦] از اینرو یکی از فاکتورهایی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته، بررسی مقایسه‌ای پلی‌مورفیسم این ژن در افراد دیابتی نوع II می‌باشد. در این مطالعه در نژاد سفیدپوست ایرانی ارتباطی بین بیماری دیابت تیپ ۲ و واریتهٔ M55V ژن SUMO4 وجود ندارد.

فهرست منابع

1- Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J. Cecil essentials of medicine, 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2007. p. 475

2- Bohren KM. Nadkarni V, Song JH, Gabbay KH, Owerbach DA. M55V polymorphism in a novel SUMO gene (SUMO-4) differentially activates heat shock transcription factors and is associated with susceptibility to type I diabetes mellitus. J Biol Chem. 2004; 279(26): 27233-27238

3- Bierhaus A, Schiekofer S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. Diabetes. 2001; 50(12): 2792-808

4- Guo D, Li M, Zhang Y; Yang P, Eckenrode S, Hopkins D, et al. A functional variant of SUMO4, a new I kappa B alpha modifier, is associated with type 1 diabetes. Nat Genet. 2004; 36: 837-41

5- Shinsuke N, Hiroshi I, Tomomi F, Yumiko K, Katsuaki A, Yoshihisa H, et al. Genetic heterogeneity in association of the SUMO4 M55V variant with susceptibility to type 1 diabetes. Diabetes. 2005; 54: 3582-3586

6- Park Y, Park S, Kang J, Yang S, Kim D. Assessing the validity of the association between the SUMO4 M55V variant and risk of type 1 diabetes. Nat Genet. 2005; 37: 112

7- Viljoen, Gerrit J, NelLouis H, Crowther R; editors. Molecular diagnostic PCR handbook. Hardbound: Springer, 2005. p. 307

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

8- Shah hosaini M, Tehrani SM . Vakonesh zanjiree. Chap Aval , Nashre Daneshgahe Azade Eslami Vahed Eslamshahr 1383.

9-Mohammadpor M.M, Karbord Biothecnology Ba Morori ba Biothechnology. Chap Aval. Tehran Entesharat Amidy , 1381,

10- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine.1999; 341:1127-133

11- Hsing-Yi L, Chiao-Ling W, Pi-Jung H, Yung-Chuan L, Su-Yu C, Kun-Der L , et al. SUMO4 M55V Variant Is Associated With Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. Diabetes. 2007; 56: 1177-180

12- Rudofsky G, Schlotterer A, Nawroth P, Bierhaus A, Hamann A. SUMO4 M55V variant is associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes: Diabetes. 2007; 56(8): 11

13- Noso S, Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, Asano K, Hiromine Y, et al. Association of SUMO4, as a candidate gene for IDDM5, with susceptibility to type 1 diabetes in Asian populations. Ann NY Acad Sci. 2006; 1079: 41-46

14- Sedimbi SK, Shastry A, Park Y, Rumba I, Sanjeevi CB. Association of SUMO4 M55V polymorphism with autoimmune diabetes in Latvian patients. Ann NY Acad Sci. 2006; 1079: 273-77

15- Tsurumaru M, Kawasaki E, Ida H, Migita K, Moriuchi A, Fukushima K, et al. Evidence for the Role of Small Ubiquitin-Like Modifier 4 as a general autoimmunity locus in the Japanese population. Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(8): 3138 -143

16- Sedimbi SK, Kanungo A, Shastry A, Park Y, Sanjeevi CB. No association of SUMO4 M55V with autoimmune diabetes in Asian-Indian patients.Int J Immunogenet. 2007; 34(2): 137–42

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

Association of M55V Polymorphism of Sumo4 with Type 2 Diabetes

***S. Fallah, PhD[I]** **M. Ja'farzadeh, MS[II]**
M. Hedayati, PhD[III] **R. Haji Hosseini, PhD[IV]**

Abstract

Background & Aim: Sumo4 has recently been found to be mainly expressed in kidney. Single nucleotide polymorphism, which is detected in sumo4, replaces a highly conserved methionine with a valine (M55V) residue. This variant of sumo4 may induce higher nuclear factor–KB (NFKB) activity because NFKB is known to mediate the development of diabetic nephropathy.

Patients and Method: This study involved 50 patients with type 2 diabetes and 50 healthy subjects. The M55V polymorphism of sumo4 was genotyped by PCR and restriction enzyme digestion. The serum glucose concentration was measured by enzymatic method. Students' t-test and Chi-square test were used to analyze the data.

Results: The frequency of sumo4 AA, GA and GG was 20%, 44% and 36% in the case group and 26%, 50% and 24% in the control group respectively.

Conclusion: The results suggest that the sumo4 M55V variant is not associated with type 2 diabetes mellitus susceptibility, suggesting that it may not be involved in the pathogenesis of type 2 diabetes.

Key Words: 1) Diabetes 2) Polymorphism 3) Mutation 4) Restriction Enzyme 5) Sumo4 Gene

This article is an abstract of Mr.Ja'farzadeh's thesis advised by Dr.Fallah and read by Dr.Hedayati and Dr.Haji Hosseini in partial fulfillment of an MS degree in biochemistry.

*I) Assistant Professor of Biochemistry. Iran University of Medical Sciences and Health Services.Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*
II) MS in Biochemistry. Iran University of Medical Sciences and Health Services.Tehran, Iran.
III) Assistant Professor of Biochemistry.Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services.Tehran, Iran.
IV) Associate Professor of Biochemistry. Payam-e-Noor University. Tehran, Iran.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]