بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم (rs1800872A/C) ژن اینترلوکین ۱۰ با ابتلا به عفونت مزمن هپاتیت B

فرزانه سادات میرفخار: کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ma_hosseini@sbu.ac.ir

* **سید رضا محبی**: استادیار، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های گوارش، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). sr.mohebbi@sbum.ac.ir

سید مسعود حسینی: دانشیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران ma_hosseini@sbu.ac.ir .

پدرام عظیم زاده: 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 azimzadeh.pedram@gmail.com .

شقایق درخشانی: کارشناسی ارشد، زیست شناسی سلولی و تکوین، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران ، ایران sh.derakhshani@outlook.com .

افسانه شریفیان: دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران . legendsharifian@rigld.ir

محمدرضا سربازی: بخش کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، معاونت امور بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران mr.sarbazii@sbmu.ac.ir .

محمدرضا زالی: استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.mrzali@rigld.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: سیتوکین‌ها نقش مهمی در تعدیل پاسخ ایمنی سلولی در عفونت با ویروس هپاتیت B ایفا می‌کنند. اینترلوکین ۱۰ عضوی از خانواده سیتوکین‌ها می‌باشد. بیان کلی مولکول‌های آن به طور عمده توسط پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتر ژن این اینترلوکین کنترل می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن اینترلوکین ۱۰ (rs1800872A/C) با عفونت مزمن هپاتیت B بود.

روش کار: در این تحقیق ۱۳۰ فرد مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۳۰ فرد سالم شرکت داشتند. شناسایی و تکثیر قطعه ژنی حاوی جایگاه پلی‌مورفیسم به روش واکنش زنجیره پلیمراز (PCR) و تعیین ژنوتیپ با تکنیک چندشکلی قطعه محدود (RFLP) انجام گرفت. داده‌های حاصل از تعیین ژنوتیپ افراد دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از نرم‌افزار IBM SPSS Statistics V.22 تجزیه و تحلیل شدند. معنی‌دار بودن تفاوت در فراوانی آللی و ژنوتیپی بین دو گروه با آزمون مربع کای (χ^2) به دست آمد. برای بررسی توزیع نرمال متغیر سن از آزمون کولموگروف- اِسمیرنوف، و برای مقایسه میانگین سن افراد در گروه شاهد و بیمار از آزمون غیر پارامتریک مَن- ویتنی استفاده شد. ارزش p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. به منظور حذف اثر عوامل مداخله گر احتمالی از آزمون رگرسیون لُجیستیک استفاده شد و Odds Ratio در محدوده اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های CC، AC و AA به ترتیب ٪۴۰، ٪۵۰/۸ و ٪۹/۲ برای بیماران، و ٪۵۶/۹، ٪۳۶/۲ و ٪۶/۹ برای گروه کنترل به دست آمد. ارتباط معنی داری به لحاظ آماری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها (p=۰/۰۲۵) و آلل‌های (p=۰/۰۱۷) پلی‌مورفیسم rs1800872A/C ژن اینترلوکین ۱۰ در ۲ گروه بیمار و کنترل مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: پلی‌مورفیسم rs1800872A/C ژن اینترلوکین ۱۰ را می‌توان به عنوان عامل ژنتیکی میزبانی مرتبط با استعداد ابتلاء به عفونت هپاتیت B یا پیشرفت بیماری در نظر گرفت.

کلیدواژه‌ها: سیتوکین، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، اینترلوکین ۱۰، هپاتیت B مزمن، ژنوتیپ

مقدمه

ویروس هپاتیت B، در حال حاضر نزدیک به ۳۶۰ میلیون نفر را در دنیا آلوده کرده است. این ویروس شایع‌ترین عامل هپاتیت مزمن، سیروز و سرطان کبد است (۱، ۲). میزان شیوع ویروس هپاتیت B در مناطق مختلف جهان متفاوت است و ایران از این لحاظ جزء کشورهای بامیزان آلودگی متوسط (٪ ۷-۲) محسوب می‌گشت (۳، ۴) که در سالهای اخیر با برنامه‌های بهداشتی گسترده این میزان به کمتر از ۲٪ کاهش یافته

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]

است (۳، ۵).

در ٪۹۵ از موارد آلودگی با این ویروس پاکسازی ویروسی در بدن فرد بالغ اتّفاق می‌افتد و در ٪۵ باقی مانده عفونت به سمت مزمن شدن پیش می‌رود (۶).

در هنگام عفونت با ویروس هپاتیت B، سیتوکین‌های پیش التهابی (سلول‌های T کمکی ۱) مثل اینترلوکین ۲، فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (TNFα)، اینترفرون گاما (INFγ) و سیتوکین‌های ضدالتهابی (سلول‌های T کمکی ۲) مثل اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۵ و اینترلوکین ۱۰ نقش مهمی را در تنظیم برهمکنش بین ویروس و سیستم ایمنی میزبان ایفا می‌کنند. (۷) پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول‌های T کمکی ۱ (Th1) برای پاسخ‌های ضد ویروسی میزبان ضروری هستند؛ در حالی که پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول‌های T کمکی ۲ (Th2)، پاسخ‌های ایمنی Th1 را سرکوب می‌کنند (۲۶). اینترلوکین ۱۰ اولین بار به عنوان فاکتور مهار کننده تولید سلول‌های T کمکی ۱ (Th1) شناسایی شد و سپس اثر القایی آن بر روی بعضی سلول‌های خونی از جمله نقش آن در بقا و تمایز سلول‌های B مطرح شد. این اینترلوکین مانع از آزاد شدن عوامل پیش التهابی نظیر اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز کننده تومور (TNF) نیز می‌گردد (۸-۱۰).

اینترلوکین ۱۰ انسانی یک مولکول همودایمر با اندازه ۳۷ کیلو جفت باز می‌باشد. این اینترلوکین عضوی از خانواده سیتوکین‌هایی است که اینترلوکین ۱۹، اینترلوکین ۲۰ ، اینترلوکین ۲۲، اینترلوکین ۲۴ و اینترلوکین ۲۶ را نیز شامل می‌شود. اینترلوکین ۱۰ از طریق کمپلکس رسپتورهای IL-10R1 و IL-10R2 عمل کرده و مسیر سیگنال دهی JAK/STAT را فعال می‌کند. این سیتوکین با اثر گذاشتن بر روی ایمنی ذاتی و اکتسابی، با عفونت‌های باکتریایی و ویروسی در ارتباط است. میزان کم اینترلوکین۱۰ می‌تواند باعث افزایش واکنش‌های التهابی شود، زیرا این اینترلوکین باعث سرکوب عملکرد سیتوکین‌های پیش التهابی می‌شود. از طرف دیگر بیان بیش از حد آن سبب افزایش حساسیت به عفونت‌های ویروسی و یا سرطان می‌شود (۱۳، ۲۷).

مطالعات متعددی تاکنون تأثیر این اینترلوکین را بر پیشرفت بیماری‌های عفونی تأیید کرده‌اند (۲۸-۳۰). ژن کد کننده اینترلوکین ۱۰ شامل ۵ اگزون است که نزدیک به ۵/۲ کیلو جفت باز را روی کروموزوم ۱q۳۱-q۳۲ اشغال کرده است (۱۳,۱۱). چندین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی عملکردی در ناحیه پروموتراین ژن گزارش شده است که بعضی هاپلوتیپ‌های آن با میزان تولید اینترلوکین ۱۰ در ارتباط اند (۱۲, ۱۳)؛ از این جهت تصور می‌شود هر گونه تغییر در ژن تولید کننده این سیتوکین می‌تواند بر تعادل پاسخ ایمنی اثر گذاشته و فرم‌های مختلف بالینی را سبب شود. بنابراین پلیمورفیسم در ژن‌های سیتوکین‌ها را می‌توان به عنوان عواملی جهت پیشگویی استعداد ژنتیکی ابتلا به بیماری یا بروز علائم بالینی در نظر گرفت (۱۴-۱۶).

در مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته است، ارتباط بعضی از این پلی‌مورفیسم‌ها با بیماری‌های ایمونوپاتوژنیک مختلف نیز مشخص شده است(۱۷-۲۳). کاهش میزان تولید اینترلوکین ۱۰ با بیماری‌های خودایمنی در ارتباط است از جمله روماتوئید و پسوریازیس، که نشان دهنده نقش تنظیمی اینترلوکین ۱۰ در مهار التهاب می‌باشد (۲۴، ۲۵).

در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی جایگاه ۵۹۲- (rs1800872A/C) با حساسیت به عفونت هپاتیت B بررسی شد.

روش کار

این تحقیق بر روی افراد مراجعه کننده به مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بیمارستان آیت الله طالقانی تهران انجام پذیرفت. جمعیت مورد بررسی از میان افرادی که جهت تشخیص یا درمان به این بیمارستان مراجعه کردند انتخاب و به منظور بررسی‌های ژنتیکی به این طرح تحقیقاتی معرفی شدند. این مطالعه از نوع مورد – شاهدی و شامل ۱۳۰ فرد مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۳۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]

جدول ۱- توالی پرایمرهای به کار رفته در PCR جهت تکثیر ناحیه واجد جایگاه پلی‌مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۰

جهت	توالی پرایمر
Forward	۵ ’ATAAAATAGAGACGGTAGGGG ’۳
Reverse	۵ ’GACCCAATTATTTCTCAATCCC ’۳

جدول ۲- آنزیم برش‌دهنده و طول قطعات حاصل از هضم آنزیمی

آنزیم	دما	زمان	جایگاه شناسایی و برش	ژنوتیپ	طول قطعات
Rsa I	C۳۷ °	۱۶-۲۰ ساعت	’۵…GT▼AC…’۳ ’۳…CA▲TG…’۵	CC AC AA	۳۹۱ ۱۹۰-۲۰۱-۳۹۱ ۱۹۰-۲۰۱

می‌باشد. معیارهای پذیرش نمونه‌ها در گروه بیماران شامل مثبت بودن آزمایش الایزا برای HBsAg به مدت ۶ ماه یا بیشتر بود. ابتدا Anti-HBcAb در سرم ارزیابی گردید، و در صورت مثبت بودن نتیجه آن، HBsAg در آنها بررسی‌شد. معیارهای پذیرش در گروه افراد سالم شاهد، منفی بودن آزمایش HBsAg و Anti-HBcAb بود.

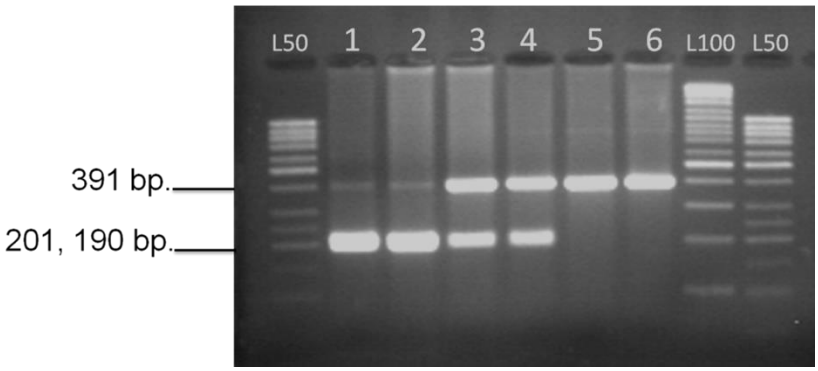
از تمامی شرکت کنندگان در این تحقیق رضایت‌نامه کتبی دریافت و سپس خون‌گیری انجام شد. DNA ژنومی از نمونه خون به روش اشباع نمکی استخراج و جهت تعیین ژنوتیپ ناحیه ۵۹۲- پروموتر ژن اینترلوکین ۱۰ مورد استفاده قرار گرفت. تعیین ژنوتیپ به روش PCR-RFLP با استفاده از یک جفت پرایمر با توالی‌های مشخص شده در جدول۱ انجام گرفت. پرایمرها با نرم‌افزار Gene Runner طراحی و صحت عملکرد آنها در بخش BLAST پایگاه اینترنتی مرکز ملی اطلاعات زیست فناوری (NCBI) بررسی شد. طی واکنش PCR جایگاه واجد پلی‌مورفیسم مورد نظر تکثیر گردید. PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر انجام شد: مقدار ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی الگو به مخلوط واکنش حاوی ۲/۵ میکرولیتر بافر ($MgCl_2$-Plus) ، ۰/ ۵ (لطفا فاصله عدد ۵ و ممیز برداشته شود) میکرولیتر از مخلوط حاوی ۰/۵ میلی‌مولار از هر dNTP ، ۱/۵ واحد آنزیم Taq پلیمراز و ۱۰ پیکو مول از هر پرایمر، اضافه گردید. واکنش PCR در شرایط زیر صورت گرفت: واسرشت اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه به دنبال آن ۳۵ چرخه از دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه. سپس ۱۰ دقیقه دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد جهت تکثیر نهایی اعمال شد.

جهت اطمینان از تکثیر شدن قطعه ژنی مورد نظر حاوی جایگاه پلی‌مورفیسم، محصول PCR روی ژل آگارز ۱٪ الکتروفورز شد؛ سپس محصول PCR مورد هضم آنزیمی با آنزیم محدودالاثر RsaI محصول شرکت Thermo Scientific ™ قرار گرفت (جدول۲). محصول هضم آنزیمی روی ژل آگارز ۳٪ تفکیک و به روش Prestaining با DNA Green Viewer™ رنگ‌آمیزی گردید.

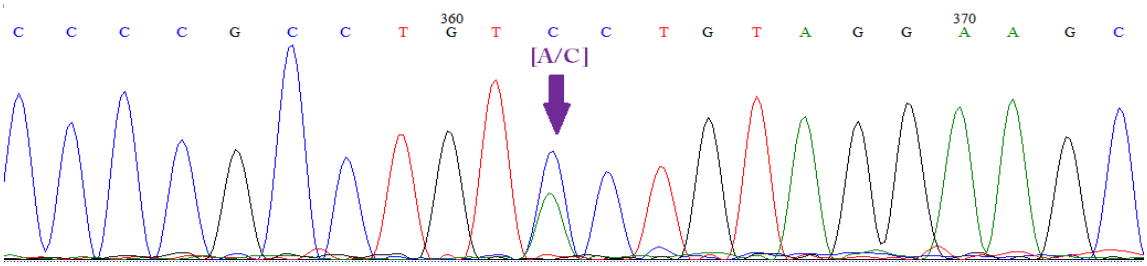
جهت تأیید نتایج تعیین ژنوتیپ به روش PCR-RFLP، درصدی از نمونه‌ها به روش تعیین توالی مستقیم توالی‌یابی شدند.

داده‌های حاصل از تعیین ژنوتیپ افراد دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از نرم‌افزار IBM SPSS Statistics V.22 تجزیه و تحلیل شدند. معنی‌دار بودن تفاوت در فراوانی آللی و ژنوتیپی بین دو گروه با آزمون مربع کای (χ^2) به دست آمد. برای بررسی توزیع نرمال متغیر سن از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف، و برای مقایسه میانگین سن افراد در گروه شاهد و بیمار از آزمون غیر پارامتریک مَن- ویتنی استفاده شد. ارزش p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. به منظور حذف اثر عوامل مداخله گر احتمالی از آزمون رگرسیون لُجیستیک استفاده شد وOdds Ratio در محدوده اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]



تصویر ۱- نتیجه الکتروفورز محصول هضم آنزیمی بر روی ژل آگارز ۳٪. نمونه‌های ۱و۲ هموزیگوت AA (۲۰۱ و ۱۹۰ جفت باز) نمونه‌های ۳ و۴ هتروزیگوت AC، نمونه‌های ۵ و۶ هموزیگوت CC (۳۹۱ جفت باز).



تصویر۲ - توالی جایگاه پلی‌مورفیسم در نمونه‌ای با ژنوتیپ هتروزیگوت AC

یافته‌ها

نتایج هضم آنزیمی بر روی ژل آگارز ۳٪ نشان دهنده ۲ قطعه ۲۰۱ و ۱۹۰ جفت بازی برای ژنوتیپ AA و۳ قطعه ۲۰۱، ۱۹۰و ۳۹۱ جفت بازی برای ژنوتیپ AC بود. در افراد با ژنوتیپ هموزیگوت CC قطعه ۳۹۱ جفت بازی محصول PCR برش نخورده باقی ماند (تصویر۱). نتایج تعیین توالی مستقیم تایید کننده نتایج تعیین ژنوتیپ به روش RFLP بودند (تصویر۲).

نتیجه آزمون کولموگروف – اسمیرنوف فرض نرمال بودن توزیع داده‌ها را برای متغیر سن رد کرد ($p< ۰/۰۰۱$)؛ از این رو برای مقایسه میانگین سنی در بیماران و افراد شاهد از آزمون ناپارامتری مان – ویتنی استفاده شد که نتیجه اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p=۰/۰۰۶$) (میانگین سن ± انحراف معیار: ۱۴/۷ ± ۴۳/۴۴).توزیع فراوانی افراد بر اساس جنس به تفکیک گروه در جدول ۳ مشخص شده است.

فراوانی ژنوتیپی و آللی برای پلی‌مورفیسم مورد مطالعه در ۱۳۰ فرد بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۳۰ فرد سالم بررسی شد. نتایج در جداول ۴، ۵ و ۶ نشان داده شده است. فراوانی ژنوتیپ‌های CC، AC و AA به ترتیب در بیماران ۴۰٪، ۵۰/۸٪، ۹/۲٪ و در گروه کنترل ۵۶/۹٪، ۳۶/۲٪ و ۶/۹٪ می‌باشد؛ همچنین فراوانی آلل‌های C وT در بیماران ۶۵/۴٪ و۳۴/۶٪، و در میان افراد کنترل ۷۵/۰٪ و۲۵/۰٪ تعیین شد.

تحلیل‌های آماری نشان داد که میان افراد شاهد و بیماران مبتلا به هپاتیت B، حتی بعد از همسان سازی و حذف عوامل مداخله‌گر، ارتباط معنی‌داری از نظر ژنوتیپی ($p=۰/۰۲۵$) و آللی ($p=۰/۰۱۷$) برای پلی‌مورفیسم rs1800872A/C ژن اینترلوکین ۱۰ وجود دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

پلی‌مورفیسم‌های متعددی در ژن کد کننده اینترلوکین ۱۰ گزارش شده اند که بعضی از اهمیت بیولوژیکی برخوردارند. پلی‌مورفیسم‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]

جدول ۳- فراوانی افراد مورد مطالعه به تفکیک جنس

	کل جمعیت	شاهد n=۱۰۰	بیمار n= ۱۰۰	مقدار احتمال
جنسیت	مرد: ۱۲۷	۵۴	۷۳	۰/۰۱۸
	زن: ۱۳۳	۷۶	۵۷	

جدول ۴- فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در ۲ گروه مورد مطالعه

		هپاتیت B	شاهد	مقدار احتمال	مقدار احتمال*
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)		
ژنوتیپ	CC	(۴۰/۰)۵۲	(۵۶/۹)۷۴	۰/۰۲۴	۰/۰۲۵
	AC	(۵۰/۸)۶۶	(۳۶/۲)۴۷		
	AA	(۹/۲)۱۲	(۶/۹)۹		
آلل	C	(۶۵/۴)۱۷۰	(۷۵/۰)۱۹۵	۰/۰۱۷	۰/۰۱۷
	A	(۳۴/۶)۹۰	(۲۵/۰)۶۵		

*همسان سازی شده بر اساس سن و جنس

جدول ۵- درصد فراوانی ژنوتیپ‌ها گروه شاهد و بیمار به تفکیک جنسیت

ژنوتیپ	شاهد		بیمار		(CI 95%) OR	(CI 95%) OR*
	مرد	زن	مرد	زن		
	تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)		
CC	۳۳ (۶۱/۱)	۴۱ (۵۳/۹)	۲۹ (۳۹/۷)	۲۳ (۴۰/۴)	(مرجع)	(مرجع)
AC	۱۷ (۳۱/۵)	۳۰ (۳۹/۵)	۳۹ (۵۳/۴)	۲۷ (۴۷/۴)	۰/۵۰۰ (۰/۲۹۹ - ۰/۸۳۸)	۰/۴۷۹ (۰/۲۸۲ - ۰/۸۱۶)
AA	۴ (۷/۴)	۵ (۶/۶)	۵ (۶/۸)	۷ (۱۲/۳)	۰/۵۲۷ (۰/۲۰۷ - ۱/۳۴۱)	۰/۵۰۱ (۰/۱۹۱ - ۱/۳۲۰)

*همسان سازی شده بر اساس سن و جنس

جدول ۶- درصد فراوانی آلل‌ها در گروه شاهد و بیمار به تفکیک جنسیت

آلل	شاهد		بیمار		(CI 95%) OR	(CI 95%) OR*
	مرد	زن	مرد	زن		
	تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)		
C	۸۳ (۷۶/۹)	۱۱۲ (۷۳/۷)	۹۷ (۶۶/۴)	۷۳ (۶۴/۰)	(مرجع)	(مرجع)
A	۲۵ (۲۳/۱)	۴۰ (۲۶/۳)	۴۹ (۳۳/۶)	۴۱ (۳۶/۰)	۰/۶۳۰ (۰/۴۳۱ - ۰/۹۲۰)	۰/۶۱۰ (۰/۴۱۲ - ۰/۹۰۲)

*همسان سازی شده بر اساس سن و جنس

ناحیه پروموتر این ژن، به علت تأثیر برروی نسخه برداری از ژن و تولید پروتئین، بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته اند (۳۱). ۳ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی دوآللی در ناحیه پروموتر این ژن وجود دارند: -592(C/A)، -891(C/T) و-1082 (G/A)(۳۱). با نظر به اینکه پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی C/A ۵۹۲ - در ناحیه بین ۲ توالی اتصال فاکتور رونویسی قرار گرفته است، ارتباط آن با میزان mRNA اینترلوکین ۱۰ اثبات شده است؛ به این صورت که افراد حامل آلل A /592- میزان کمتری اینترلوکین ۱۰ تولید می‌کنند (۳۲).

در این مطالعه به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs1800872A/C (ناحیه C/A ۵۹۲ -) پروموتر ژن اینترلوکین ۱۰ و احتمال ابتلا به عفونت هپاتیت B پرداخته شد. نتایج نشان داد که فراوانی آلل A در جمعیت بیماران مبتلا به هپاتیت B بالاتر از افراد گروه کنترل بود. تصور می‌شود افرادی که آلل A را در موقعیت ذکر شده حمل می‌کنند توانایی تولید میزان کمتری اینترلوکین ۱۰ را داشته باشند. طبق نتایج، درصد هتروزیگوسیته در گروه مبتلایان به هپاتیت B با فراوانی بالاتری مشاهده شد.

Knapp و همکاران (۲۰۰۳) در یک مطالعه مورد-شاهدی نقش پلی‌مورفیسم‌های ژن اینترلوکین ۱۰را در نتیجه عفونت هپاتیت C، پاسخ به درمان و پیشرفت فیبروز کبدی بررسی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]

کردند. بر اساس نتایج، عفونت خودمحدود شونده هپاتیت C با ژنوتیپ AA مرتبط بود. آنالیزهای هاپلوتیپی نیز ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن اینترلوکین ۱۰ را با فیبروز کبدی نشان داد (۲۹). Lu و همکاران (۲۰۱۰) نیز با بررسی ۵۵۸۷ نفر مبتلا به هپاتیت B و ۳۰۶۱ فرد کنترل سالم طی یک مطالعه متاآنالیز، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی 592A/C- ژن اینترلوکین۱۰ و عفونت هپاتیت B در جمعیت آسیای شرقی گزارش کردند. در این متاآنالیز همچنین ارتباط این پلی‌مورفیسم با حساسیت به عفونت هپاتیت C بررسی و معنادار گزارش شد(۳۳). در مطالعه Miyazoe و همکاران (۲۰۰۲) ارتباط پلی‌مورفیسم‌های پروموتر ژن اینترلوکین ۱۰ با پیشرفت بیماری در ناقلین هپاتیت B بررسی و فراوانی آلل A و فراوانی هاپلوتیپ ATA در جایگاه‌های پلی‌مرفیک -1082A/-819T/-592A ، که با میزان کمتر اینترلوکین ۱۰ در ارتباط است، در گروه ناقلین بدون علائم به میزان معنی‌داری بالاتر از بیماران مزمن کبدی گزارش شد (۳۰). در مطالعه دیگری بر روی همین پلی‌مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۰، ژنوتیپ AC در مقایسه با ژنوتیپ AA به عنوان فاکتور مرتبط با احتمال ابتلاء به عفونت مزمن هپاتیت B اعلام شد (۳۴).

در ایران، در مطالعه مشابهی توسط Sofian و همکاران (۲۰۱۱) ۳ پلی‌مورفیسم در پروموتر ژن اینترلوکین ۱۰، از جمله جایگاه 592A/C- در جمعیتی متشکل از ۱۲۷ فرد در ۳ گروه مبتلایان به هپاتیت B مزمن، افراد ناقل و افرادی که موفق به پاکسازی ویروس هپاتیت B از بدن شده بودند، بررسی شد. نتایج گزارش شده حاکی از عدم ارتباط معنی دار به لحاظ آماری بین ژنوتیپ‌های این پلی‌مورفیسم و هپاتیت B مزمن بود؛ با این وجود درصد هتروزیگوسیته در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (۳۵)؛ نتیجه‌ای که توسط Bagheri-Mansoori و همکاران هم گزارش شد (۳۶) و از این لحاظ با نتایج مطالعه حاضر همراستا است. مطالعه دیگری در این خصوص توسط Ahmadabadi و همکاران (۲۰۱۱) صورت گرفت. با بررسی ۵۷ بیمار مبتلا به عفونت هپاتیت B نهفته (Occult)، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم جایگاه 592- ژن اینترلوکین ۱۰ و عفونت مخفی هپاتیت B به دست آمد. طبق نتایج ایشان، بیماران با فراوانی بیشتری نسبت به گروه کنترل، حامل آلل C بودند (۳۷).

در مقایسه مطالعاتی از این قبیل که به بررسی ارتباط تنوع‌های ژن‌های سیستم ایمنی با استعداد ابتلاء یا حساسیت به یک بیماری می‌پردازد، ناهمخوانی در نتایج به وفور مشاهده می‌شود. عوامل متعددی را می‌توان دلیل این اختلاف دانست؛ از آن جمله می‌توان به تأثیر ژن‌های متعدد دخیل در عملکرد و تنظیم سیستم ایمنی و ژن‌های مؤثر بر مکانیزم پیشروی عفونت ویروسی اشاره کرد. از سوی دیگر احتمال وجود بعضی ژنهای اثرگذار بر ارتباط مستقیم اینترلوکین ۱۰ با بیماری هپاتیت B در جمعیتهای مختلف را نیز می‌توان از دیگر دلایل چنین تضادهایی دانست؛ لذا علیرغم معنادار شدن ارتباط آماری پلی‌مورفیسم جایگاه 592A/C- ژن اینترلوکین ۱۰ و هپاتیت B مزمن در این مطالعه، نمی‌توان به طور قطع این پلی‌مورفیسم را به عنوان فاکتور تعیین کننده در روند بیماری هپاتیت B در نظر گرفت، از این رو جهت دست‌یابی به نتیجه‌ای کلی و قابل استناد، مطالعات گسترده‌تری چه به لحاظ جمعیت‌های مورد بررسی و چه به لحاظ تعداد جایگاه‌های پلی‌مورفیک ژن اینترلوکین ۱۰، پیشنهاد می‌شود.

تقدیر و تشکر

این طرح با حمایت پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (کد پژوهشی مصوب ۷۱۹) انجام پذیرفت. نویسندگان این مقاله از کلیه همکاران محترم بخش نمونه گیری و بانک DNA مرکز تحقیقات به ویژه آقایان یاسین حاتمی و مهدی طلوعی مقدم و همچنین خانم‌ها فرحناز جباریان، مریم متانی بورخیلی و فائزه گودرزی قدردانی می‌نمایند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]

منابع

1. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. Gut; 2012.61(Suppl 1):i6-i17.
2. Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. Journal of hepatology; 2009.50(2):227-42.
3. Alavian SM, Hajarizadeh B, Ahmadzad-Asl M, Kabir A, Bagheri-Lankarani K. Hepatitis B Virus infection in Iran: A systematic review. Hepat Mon; 2008.8(4):281-94.
4. Porolajal J, Majdzadeh R. Prevalence of Chronic Hepatitis B Infection in Iran. IRJE; 2009. 4 (3 and 4) :1-8. (Persian)
5. Mohebbi S, Amini-Bavil-Olyaee S, Zali N, Noorinayer B, Derakhshan F, Chiani M, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Iran. Clinical Microbiology and Infection; 2008.14(9):858-66.
6. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. The Lancet; 2011.378(9791):571-83.
7. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. Seminars in liver disease; 1998.19(2):157-169.
8. Fickenscher H, Hör S, Küpers H, Knappe A, Wittmann S, Sticht H. The interleukin-10 family of cytokines. Trends in immunology; 2002.23(2):89-96.
9. Keelan J, Blumenstein M, Helliwell R, Sato T, Marvin K, Mitchell M. Cytokines, prostaglandins and parturition—a review. Placenta; 2003.24:S33-S46.
10. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. Annu Rev Immunol; 2004.;22:929-79.
11. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. Immunological reviews; 2008.226(1):205-18.
12. Campos MdS, Schinonni MI, Freire SM. Clinical manifestations of Hepatitis B: its association with serum profile of cytokine genetic polymorphism. Revista de Ciências Médicas e Biológicas; 2014.12(4):501-5.
13. Świątek BJ. Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection? Cytokine & growth factor reviews; 2012.23(1):47-59.
14. Gao QJ, Liu DW, Zhang SY, Jia M, Wang LM, Wu LH, et al. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection. World journal of gastroenterology: WJG; 2009.15(44):5610.
15. Asadullah K, Sterry W, Volk H. Interleukin-10 therapy-review of a new approach. Pharmacological reviews; 2003.55(2):241-69.
16. Azimzadeh P, Romani S, Mirtalebi H, Fatemi SR, Kazemian S, Khanyaghma M, et al. Association of co-stimulatory human B-lymphocyte antigen B7-2 (CD86) gene polymorphism with colorectal cancer risk. Gastroenterology and Hepatology from bed to bench; 2013.6(2):86.
17. van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-α and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. The American journal of gastroenterology; 2005. 100(11):2510-6.
18. Truelove AL, Oleksyk TK, Shrestha S, Thio CL, Goedert JJ, Donfield SM, et al. Evaluation of IL10, IL19 and IL20 gene polymorphisms and chronic hepatitis B infection outcome. International journal of immunogenetics; 2008.35(3):25.64-5
19. Javor J, Králinský K, Sádová E, Červeňová O, Bucová M, Olejárová M, et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to acute pyelonephritis in children. Folia microbiologica; 2014:1-7.
20. da Silva HDA, da Silva AP, da Silva HA, Asano NMJ, Maia MdMD, de Souza PRE. Interferon gamma and Interleukin 10 polymorphisms in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus. Molecular biology reports; 2014.41(4):2493-500.
21. Karatayli S, Ulger Z, Ergul A, Keskin O , Karatayli E, Albayrak R, et al. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-10, interferon-gamma and vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis delta. Journal of viral hepatitis; 2014.21(4):297-304.
22. Albuquerque C, Morinha F, Requicha J, Dias I, Guedes-Pinto H, Viegas C, et al. A case–control study between interleukin-10 gene variants and periodontal disease in dogs. Gene; 2014.539(1):75-81.
23. Lio D, Licastro F, Scola L, Chiappelli M, Grimaldi L, Crivello A, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism in sporadic Alzheimer's disease. Genes and immunity; 2003.4(3):234-8.
24. Koks S, Kingo K, Vabrit K, Rätsep R, Karelson M, Silm H, et al. Possible relations between the polymorphisms of the cytokines IL-19, IL-20 and IL-24 and plaque-type psoriasis. Genes and immunity; 2005.6(5):407-15.
25. Kingo K, Koks S, Nikopensius T, Silm H, Vasar E. Polymorphisms in the interleukin-20 gene: relationships to plaque-type psoriasis. Genes and immunity; 2004.5(2):117-21.
26. Oral HB, Kotenko SV, Yılmaz M, Mani O, Zumkehr J, Blaser K, et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 andIL-26. European journal of immunology; 2006.36(2):380-8.
27. Sabat R. IL-10 family of cytokines. Cytokine

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]

& growth factor reviews; 2010.21(5):315-24.
28. Helminen ME, Kilpinen S, Virta M, Hurme M. Susceptibility to primary Epstein-Barr virus infection is associated with interleukin-10 gene promoter polymorphism. Journal of Infectious Diseases; 2001.184(6):777-80.
29. Knapp S, Hennig BJ, Frodsham AJ, Zhang L, Hellier S, Wright M, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. Immunogenetics; 2003.55(6):362-9.
30. Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. The American journal of gastroenterology; 2002.97(8):2086-92.
31. Turner D, Williams D, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott P, Hutchinson I. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. European journal of immunogenetics; 1997.24(1):1-8.
32. Steinke JW, Barekzi E, Hagman J, Borish L. Functional analysis of− 571 IL-1، promoter polymorphism reveals a repressor element controlled by Sp1. The Journal of Immunology; 2004.173(5):3215-22.
33. Lu Y, Wu X, Huang H, Dai L. Allele polymorphisms of interleukin-10 and hepatitis B, C virus infection. Chinese medical journal; 2010.123(10):1338-44.
34. Sodsai P, Surakiatchanukul T, Kupatawintu P, Tangkitvanich P, Hirankarn N. Association of cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms with the risk of chronic hepatitis B. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology; 2013. 31(4):277
35. Sofian M, Kalantar E, Aghakhani A, Hosseini S, Banifazl M, Eslamifar A. No Correlation Between Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphisms and Hepatitis B Virus Infection Outcome. Hepatitis monthly; 2013.13(5).
36. Bagheri-Mansoori MH, Sharifi Z, Sanati MH, Shahzadeh-Fazeli A, Farhangnia M, et al. The Survey on -592 Polymorphism of Interlukin-10 in Hepatitis B Virus Infected . Journal of Isfahan Medical School; 2014.31(271):2434-41. (Persian)
37. Ahmadabadi BN, Hassanshahi G ,Arababadi MK, Leanza C, Kennedy D. The IL-10 promoter polymorphism at position− 592 is correlated with susceptibility to occult HBV infection. Inflammation; 2012.35(3):818-21.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]

Association between interleukin 10 gene polymorphism (rs1800872A/C) and chronic hepatitis B infection

Farzaneh Sadat Mirfakhar, Msc, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ma_hosseini@sbu.ac.ir
***Seyed Reza Mohebbi**, Assistant Professor, Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Correspomnding author). sr.mohebbi@sbum.ac.ir
Seyed Masoud Hosseini, Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran. ma_hosseini@sbu.ac.ir
Pedram Azimzadeh, PhD student, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. azimzadeh.pedram@gmail.com
Shaghayegh Derakhshani, Msc, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. sh.derakhshani@outlook.com
Afsaneh Sharifian, Associate Professor, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. legendsharifian@rigld.ir
Mohamad Reza Sarbazi, MD, Department of Disease Control and Prevention, Deputy of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. mr.sarbazii@sbmu.ac.ir
Mohammad Reza Zali, Professor, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. mrzali@rigld.ir

Abstract

Background: Cytokines are believed to play an important role in the regulation of cellular immune response in hepatitis B virus infection. Interleukin 10 is a member of cytokine family. The overall expression of these molecules is mainly controlled by single nucleotide polymorphisms at specific sites on the promoter region of the Interleukin 10 gene. The aim of this study was to analyze the association between Interleukin 10 gene single nucleotide polymorphism (rs1800872A/C) and chronic hepatitis B virus infection.

Methods: A total of 130 chronic hepatitis B virus infected patients and 130 healthy controls were involved in this study. Polymorphism detection and amplification was performed by Polymerase Chain Reaction (PCR) and genotyping was carried out by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP).

Results: Genotype frequencies of CC, AC and AA were 40%, 50.8% and 9.2% for our patients and 56.9%, 36.2% and 6.9% in our control group, respectively. A statistically significant difference was observed in the frequency of Interleukin 10 gene polymorphism rs1800872A/C between healthy subjects and those with hepatitis B virus infection for both alleles (p=0.017) and genotype (p=0.025) frequencies.

Conclusion: Interleukin 10 gene polymorphism rs1800872A/C could be a host genetic factor associated with susceptibility to hepatitis B virus infection or disease progression in chronic hepatitis B virus infected patients.

Keywords: Cytokine, Single nucleotide polymorphism, Interleukin-10, Chronic Hepatitis B, Genotype

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-02-27]